

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KONYA BÖLGESİNDE YAŞAYAN İNSANLARDA
HANTAVİRÜS ANTİKOR SIKLIĞI; KENTSEL VE
KIRSAL POPÜLASYON BAZLI DEĞERLENDİRME**

Dr. Seda Nur ARAZİ KAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KONYA BÖLGESİNDE YAŞAYAN İNSANLARDA
HANTAVİRÜS ANTİKOR SIKLIĞI; KENTSEL VE
KIRSAL POPÜLASYON BAZLI DEĞERLENDİRME**

Dr. Seda Nur ARAZİ KAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Bahadır FEYZİOĞLU

KONYA 2023

TEŞEKKÜR

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık eğitimim süresince yetiŐmemde emeği geçen N.E.Ü. Tıp Fakóltesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı BaŐkanı saygıdeğer Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e;

Eğitim sürecimde kıymetli bilgilerini, tecrübelerini ve emeğini esirgemeyen, kendileriyle çalıŐmaktan onur duyduğum değerli tez danıŐmanım Prof. Dr. Bahadır FEYZİÖĞLU'na;

Deneyimlerinden ve bilgilerinden her zaman yararlandığım Prof. Dr. Metin DOĞAN, Doç. Dr. Fatma ESENKAYA TAŐBENT ve Dr. Öğretim Üyesi Selin UĞRAKLI hocalarıma;

Tecrübeleriyle ve dostluklarıyla her zaman yanımda olan, asistanlığımın büyük çoğunluğunda beraber çalıŐtıđım arkadaşlarım Uzm. Dr. Duygu BEDER, Uzm. Dr. Gökçe Kader ARSLAN ve Uzm. Dr. Esra ARAÇ'a;

Beraber çalıŐmakta olduğum tüm asistan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji laboratuvarımızın tüm teknisyen ve personeline en içten dileklerle teşekkür ederim.

En sıkıntılı anlarımda beni yalnız bırakmayan, her zaman sevgi ve Őefkatle yaklaşan ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan kıymetli annem Esin ARAZİ, babam Mehmet ARAZİ ve kardeŐim Ayça BABUR'a;

Hayatımda olmasından sonsuz mutluluk duyduğum, her konuda desteğini ve emeğini hissettiğim sevgili eŐim Fatih KAN'a;

GeliŐiyle hayatıma mutluluk ve renk katan, hayatımın anlamı biricik oğlum Tolga'ma sonsuz teŐekkürlerimi sunarım...

Seda Nur ARAZİ KAN

2023

ÖZET

KONYA BÖLGESİNDE YAŞAYAN İNSANLARDA HANTAVİRÜS ANTİKOR SIKLIĞI; KENTSEL VE KIRSAL POPÜLASYON BAZLI DEĞERLENDİRME

Dr. Seda Nur ARAZİ KAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2023

Giriş ve Amaç: Bu tez çalışmasında Konya ilinde yaşayan kişilerde hantavirüs IgG antikor sıklığının Enzim Bağlı İmmünolojik Yöntem ile serolojik olarak saptanması ve antikor pozitifliğinin kent ve kırsal bölgelerdeki farklılığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına rutin test istemleriyle gönderilen kan örneklerinin çalışmalar sonucunda artan serumlarından adresi Konya ili olan 273 örnek çalışmamıza dahil edilmiştir. Serum örnekleri çalışma yapılana kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane bilgi işlem sistemi tarafından ulaşılmıştır. Örneklerde Dobrava, Puumala, Hantaan hantavirüslere karşı gelişen IgG antikor varlığı araştırılmıştır. Hantavirüs IgG antikorları tespiti Enzim Bağlı İmmünolojik Yöntem (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ELISA) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlara ait verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Tez çalışmamıza toplam 273 hastaya ait serum örneği dahil edilmiştir. Örneklerin 136’sı (%49,8) kadın hastalardan, 137’si (%50,2) erkek hastalardan elde edilmiştir. Yaşları 2 yaş ile 92 yaş arasında değişen hastaların yaşlarının ortanca değeri 57,00 olarak hesaplanmıştır. Serum örneklerinin 136’sı (%50,2) Konya ilinde kentsel bölgelerde ikamet eden, 137’si (%49,8) ise Konya ilinde kırsal bölgelerde ikamet eden bireylerden belirlenmiştir. Kırsal bölgelerden elde edilen örnekler 25 farklı ilçeden, kentsel bölgelerden elde edilen örnekler ise 7 ilçeden elde edilmiştir. En çok hasta numunesi kentsel bölgelerden %41,2 ile Selçuklu ilçesinden, kırsal bölgelerden ise %9,5’erlik yüzdeler ile Çumra, Ilgın ve Meram ilçelerindedir. Yapılan serolojik çalışma sonucunda 273 numunenin 13’ünde (%4,8) Hantavirüs IgG antikorları pozitif saptanmıştır. Hastaların pozitiflik durumu ile yaş, cinsiyet, kırsal/kentsel bölgede olma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Sonuç: Hantavirüsler dünya çapında görülebilen ve mortal seyredabilen enfeksiyon etkenidirler. Ülkemizde de 2009 yılında bir salgına yol açmışlardır ve ülkemizden bugüne kadar birçok hantavirüsle enfekte vaka bildirimleri yapılmıştır. Konya ilinden bugüne kadar hantavirüs ile enfekte vaka bildirimleri olmamıştır ve hastalığın sıklığına yönelik herhangi bir bildirim yapılmamıştır. Bu tez çalışmasında Konya ilindeki kırsal ve kentsel alanlarda yaşayan bireylerde hantavirüs IgG antikor sıklığını tespit etmeyi amaçladık. %4,8 oranında hantavirüs IgG antikor varlığını tespit ettiğimiz sonuçlarımız Konya bölgesi için hastalığın yaygınlığı açısından elde edilmiş ilk veriler olarak, halk sağlığı ve enfeksiyon hastalıkları epidemiyolojisi açısından yol gösterici nitelikte olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hantavirüs, Kent, Kırsal, Seroloji, ELISA

ABSTRACT

HANTAVIRUS ANTIBODY FREQUENCY IN PEOPLE LIVING IN KONYA REGION; URBAN AND RURAL POPULATION BASED ASSESSMENT

Dr. Seda Nur ARAZI KAN

THESIS OF MEDICAL SPECIALTY

KONYA 2023

Introduction and Purpose: In this thesis study we aim at the serological detection of hantavirus IgG antibodies by Enzyme Linked Immunological Method. And we aim to show the difference in antibody positivity between urban and rural areas.

Materials and Methods: We obtained our serum samples from the increased serum of blood samples sent to Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Microbiology Laboratory with routine test requests. 273 samples whose address is Konya were included in our study. Serum samples were stored at -80°C until the assay time. The information of the patients was accessed by the hospital data processing system. The presence of IgG antibodies against Dobrava, Puumala and Hantaan hantaviruses were investigated in the samples. The detection of hantavirus IgG antibodies was performed by the Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ELISA method. Statistical analysis of the data of the results obtained was performed using the SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) package program.

Results: A total of 273 patients' serum samples were included in our thesis study. Of the samples, 136 (49.8%) were obtained from female patients and 137 (50.2%) from male patients. The median age of the patients, whose age ranged from 2 years to 92 years, was calculated as 57.00. Of the serum samples, 136 (50.2%) were determined from individuals residing in urban areas in Konya and 137 (49.8%) were from individuals residing in rural areas in Konya. Samples obtained from rural areas were obtained from 25 different districts, and samples from urban areas were obtained from 7 counties. The highest number of patients are from Selçuklu district with 41.2% from urban areas, and from Çumra, Ilgın and Meram districts with 9.5% from rural areas. As a result of the serological study, hantavirus IgG antibodies were found positive in 13 (4.8%) of 273 samples. There was no statistically significant difference between the positivity status of the patients and age, gender, rural/urban location.

Conclusion: Hantaviruses are infectious agents that can be seen worldwide and can be mortal. They caused an epidemic in our country in 2009, and many hantavirus-infected cases have been reported from our country to date. No hantavirus-infected case has been reported from Konya to date, and no report has been made regarding the frequency of the disease. In this thesis, we aimed to determine the frequency of hantavirus IgG antibodies in individuals living in rural and urban areas in Konya. Our results, in which we detected the presence of hantavirus IgG antibody at a rate of 4.8%, will be the first data obtained in terms of the prevalence of the disease for the Konya region, and will be guiding in terms of public health and infectious diseases epidemiology.

Keywords: Hantavirus, Urban, Rural, Serology, ELISA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Viral Özellikler.....	3
2.2. Tarihçe.....	4
2.3. Epidemiyoloji.....	5
2.4. Rezervuarlar ve Bulaş Yolları.....	7
2.4.1. Rezervuarlar.....	7
2.4.2. Bulaş Yolları.....	8
2.5. Türkiye’de Hantavirüs Enfeksiyonları.....	9
2.6. Patogenez ve İmmün Yanıt	12
2.7. Hantavirüs Enfeksiyonlarının Klinik Özellikleri	17
2.7.1. Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA)	17
2.7.2. Epidemik Nefropati.....	20
2.7.3. Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu (HKPS).....	20
2.8. Laboratuvar Bulguları	22
2.9. Hantavirüs Enfeksiyon Tanısı	23
2.9.1. Serolojik Yöntemler.....	24
2.9.1.1. Enzim Bağlı İmmünojenik Yöntem (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA)	24
2.9.1.2. İmmünofloresans Yöntemleri (Immunofluorescence Assay).....	25
2.9.1.3. Western Blot Yöntemi	25
2.9.1.4. Strip İmmunoblot.....	26
2.9.1.5. Fokus Redüksiyon Nötralizasyon Testi (Focus Reduction Neutralization Test; FRNT)	26
2.9.1.6. Diğer Serolojik Yöntemler	27
2.9.2. Moleküler Yöntemler.....	27

2.10. Tedavi.....	28
2.11. Korunma.....	31
2.11.1. Genel Korunma Önerileri	31
2.11.2. Aşılama	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Etik Kurul Bilgileri	33
3.2. Hasta Popülasyonu ve Numunelerin Toplanması	33
3.3. Numunelerin Hazırlığı ve Saklanması	33
3.4. Çalışma Yöntemi.....	33
3.5. Çalışmada Kullanılan Kit ve İçeriği.....	34
3.6. Çalışma Basamakları.....	36
3.7. Verilerin Analizi.....	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR.....	50

TABLolar

Sayfa No

Tablo 2.1. Eski Dünya hantavirüsleri, coğrafi dağılımları ve rezervuarları	6
Tablo 2.2. Yeni Dünya hantavirüsleri, coğrafi dağılımları	7
Tablo 4.1. Hastaların adres durumlarına göre dağılımı	40
Tablo 4.2. Kırsal bölgelerden numune dahil edilen ilçeler	40
Tablo 4.3. Kentsel bölgelerden numune dahil edilen ilçeler	41
Tablo 4.4. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı	41
Tablo 4.5. Hastalara ait yaş istatistikleri	42
Tablo 4.6. Hastaların sonuçlara göre dağılımı	42
Tablo 4.7. Pozitif numunelerin saptandığı ilçeler ve pozitif numune sayıları	42
Tablo 4.8. Pozitif/negatif sonuçların yerleşim adreslerine göre dağılımı	43
Tablo 4.9. Antikor belirlenen bireylere ait yaş istatistikleri	43
Tablo 4.10. Antikor belirlenemeyen bireylere ait yaş istatistikleri	43
Tablo 4.11. Yaş gruplarına göre hantavirüs IgG antikor pozitif ve negatifliği	44
Tablo 4.12. Antikor testi için pozitif/negatif sonuçların cinsiyetlere göre dağılımı	44

ŞEKİLLER

Sayfa No

- Şekil 2.1.** Hantavirüslerin viral yapısı 3
- Şekil 2.2.** Eski Dünya hantavirüslerinin neden olduğu RSKA(HFRS; Hemorrhagic fever with renal syndrome) ve Yeni Dünya hantavirüslerinin neden olduğu HKPS(HCPS; *Hantavirus* cardiopulmonary syndrome) vakalarının 2016 yılına ait yaklaşık insidanslarının coğrafi temsili 5
- Şekil 2.3.** Türkiye’de bulunan kemirgen türlerinden bazılarının fotoğrafları A: *Apodemus agrarius* B: *Apodemus flavicollis* C: *Myodes glareolus* 12
- Şekil 3.1.** ELISA kit içeriği 35
- Şekil 3.2.** Sırası ile Kalibratör 1, Kalibratör 2, Kalibratör 3, Pozitif kontrol, Negatif kontrol, Enzim/Konjugat, durdurma solüsyonu, Kromojen/substrat solüsyon... 35
- Şekil 3.3.** ELISA çalışması sırasında kullanılan cihazlar. Sol: Otomatik ELISA yıkama cihazı, sağ: vorteks cihazı. 36
- Şekil 3.4.** ELISA çalışması sırasında kullanılan 37°C’ye ayarlı inkübatör. 36
- Şekil 3.5.** İlk inkübasyon aşamasına ait mikrokuyucuklu plak görüntüsü. Sırası ile ilk üç kuyucuk kalibratörler, sonraki 4. kuyucuk pozitif kontrol, 5. Kuyucuk negatif kontrol ve devamındaki kuyucuklar dilüe edilmiş serum örneklerine aittir. 37
- Şekil 3.6.** Çalışma sonucunda mikrokuyucuklu plakların görüntüsü..... 39

SİMGELER ve KISALTMALAR

AMV	: Amur virüs
ANDV	: Andes virüs
DFA	: Direkt floresan antikor
DOBV	: Dobrava-Belgrade virüs
ELISA	: Enzim Bağlı İmmünolojik Yöntem
FRNT	: Fokus Redüksiyon Nötralizasyon Testi
HKPS	: Hantavirüs Kardiyο-Pulmoner Sendromu
HTNV	: Hantaan virüs
IFA	: İndirekt floresan antikor
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PUUV	: Puumala virüs
RSKA	: Renal Sendromlu Kanamalı Ateş
RT-PCR	: Ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu
SAAV	: Saaremaa virüs
SEOV	: Seoul virüs
SNV	: Sin Nombre virüs
TULV	: Tula virüs

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hantavirüsler; Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (International Committee on Taxonomy of Viruses; ICTV) verilerine göre Bunyavirales takımı Hantaviridae ailesi içinde yer alan; 80-120 nm boyutlarında, sferik yapıda, zarflı, negatif polariteli, tek zincirli RNA virüsleridir (Muyangwa ve ark., 2015). İnsanlara bulaşmaları enfekte kemirgenler ve onların idrar, tükürük, dışkı gibi çıkartıları ile direkt temasla; bu çıkartılarla kontamine olmuş materyallerle temas sonucunda ve kontamine aerosollerin solunması yoluyla gerçekleşebilmektedir (Avšič-Županc ve ark., 2019; Yao ve ark., 2013; Brocato ve Hooper, 2019).

İnsanlarda Hantavirüs Kardiyo-Pulmoner Sendromu (HKPS) ve Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA) gibi farklı klinik tablolara yol açarlar. Hangi klinik tablonun gelişeceği ve hastalığın şiddeti hantavirüs serotiplerine bağlı olarak değişmektedir.

Hantavirüsler Eski ve Yeni Dünya hantavirüsleri olarak virüs serotiplerinin endemik olduğu coğrafyalara göre ikiye ayrılmaktadırlar. Eski Dünya hantavirüsleri Avrupa ve Asya'da RSKA'ya ve epidemik nefropatiye, Yeni Dünya hantavirüsleri Amerika'da HKPS'ye neden olmaktadır. HKPS ve RSKA enfeksiyonlarında mortalite sırayla %60 ve %12'lere varabilmektedir (Kostakoğlu, 2010; Jonsson ve ark., 2010; Martinez ve Padula, 2012).

Günümüzde spesifik bir antiviral tedavisi yoktur ve tedavi esas olarak destek tedavisini içermektedir (Brocato ve Hooper, 2019). Spesifik bir tedavinin olmaması korunmayı daha da önemli kılmaktadır.

Ülkemizde Dobrava ve Puumala serotiplerinin görüldüğü bilinmektedir. 2009 yılında Zonguldak-Bartın bölgesinde etken olarak Puumala serotipinin saptandığı hantavirüs salgını gerçekleşmiştir (Çelebi ve ark., 2009; Ertek ve Buzgan, 2009; Çelebi, 2010).

Ege bölgesi ve Giresun'da yapılmış seroprevalans çalışmaları vardır ve bu çalışmalarda seropozitiflik saptanmıştır (Kavukçu ve ark., 1997; Öktem, 2009; Gozalan ve ark., 2013). Ayrıca bugüne kadar Türkiye'de birçok ilden Puumala ve Dobrava serotiplerinin de tespit edildiği hantavirüs ile enfekte olgu bildirimleri yapılmıştır (Kaya ve ark., 2010; Özkan ve ark., 2013; Erdem ve Topal; 2015).

Literatürde Konya ilinde günümüze kadar hantavirüslerle ilgili gerçekleştirilmiş bir çalışma yoktur. Çalışmamızda Konya ilinde yaşayan insanların serumlarında hantavirüs

antikor düzeylerini, kent ve kırsal ayrımı gözeterek araştırmayı planladık. Amacımız Konya ilinde hantavirüs antikor pozitifliğini ve bu pozitifliğin kent ile kırsal bölgelerdeki farklılıklarını ortaya koymaktır.

Konya ilinde yaşayan kişilerde hantavirüs antikor pozitifliği saptanması halinde, bu sonucun; bu bölgede yaşayan kişilerde hantavirüs enfeksiyonuna dair farkındalığı arttıracalı ve bu sayede gerekli korunma stratejilerinin gelişeceği kanaatindeyiz. Ek olarak böyle bir sonucun yine bu bölgede görev yapmakta olan hekimlerin farkındalığını arttıracalı ve şüpheli klinik durumlarda ayırıcı tanılarda hantavirüslerin daha çok akıllarına geleceğini düşünmekteyiz. Bu durum hantavirüsle enfekte hastaların varlığında; erken dönemde doğru tanının konulmasını sağlayabilecektir.



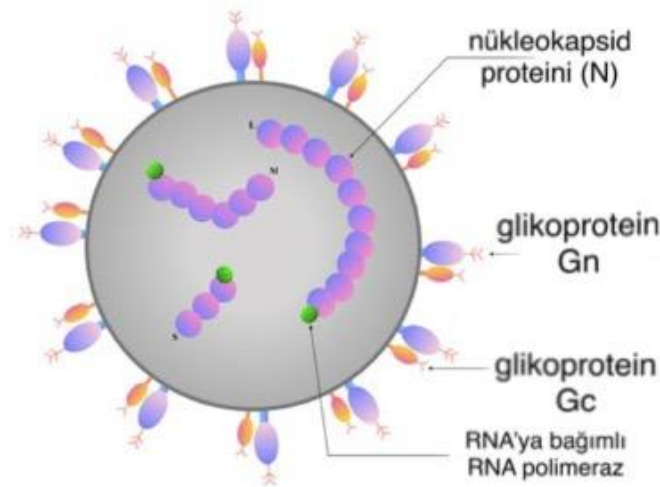
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Viral Özellikler

Hantavirüsler; ICTV verilerine göre Bunyavirales takımı Hantaviridae ailesi Mammantavirinae alt ailesi içinde yer alırlar. Hantavirüsler, zarflı yapıya sahiptirler ve negatif polariteli virüslerdir. Küresel şekillidirler ve 80-120 nm arasında değişen çaplara sahiptirler (Muyangwa ve ark., 2015).

Genomları üç segmentten oluşan tek sarmallı ribonükleik asit(RNA) yapısındadır. Bu üç segment; S(small; küçük), M(medium; orta), L(large; büyük) olarak isimlendirilir. S segment nükleokapsid proteinini (N), M segment zarf glikoproteinleri (Gn ve Gc), L segment ise RNA'ya bağımlı RNA polimerazı kodlamaktadır (Brocato ve Hooper, 2019). Bu segmentlerin her birine bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz molekülü bağlanmaktadır ve N proteini oluşturan viral ribonükleoproteinler viral RNA segmentlerini kaplamaktadırlar. Tüm bu yapılar çift katlı lipit tabaka ve içine gömülen zarf glikoproteinlerinden (Gn ve Gc) oluşan bir zarf ile çevrelenir (Muyangwa ve ark., 2015). (Şekil 2.1).

N proteini olgun virionların paketlenmesinin yanı sıra hücre içi transportta görev alır ve enfeksiyonun erken aşamasında yüksek miktarlarda sentezlenir. Gn ve Gc zarf glikoproteinleri ise konakçı hücre reseptörlerine bağlanma ve bağlanmanın ardından konakçı hücreye girişte rol alırlar. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz ise S, M ve L mRNA'ları oluşturmada kullanılan cRNA sentezini gerçekleştirerek viral genomun replikasyon ve transkripsiyonunda rol alır (Kabwe ve ark., 2020).



Şekil 2.1. Hantavirüslerin viral yapısı (Kabwe ve ark., 2020).

Hantavirüsler makrofajları, lenfositleri, foliküler dendritik hücreleri, endotel ve epitel hücrelerini bu hücrelerin yüzeyinde bulunan beta3 integrin reseptörlerine, viral zarf glikoproteinleri aracılığıyla bağlanarak enfekte etmektedirler (Çelebi, 2011). Virüsler bağlanmanın ardından, çeşitli endositoz yolları (klatrin aracılı endositoz ve dinaminden bağımsız endositoz) ile hücre içine alınırlar. Bu giriş hücre tipine ve dış koşullara göre değişmektedir. Virüsün hücre içine alınmasını takiben viral partiküller erken endozom, geç endozom ve lizozomal bölgelere iletilirler. Endozom zarı ile viral zar füzyonu gerçekleştikten sonra viral nükleokapsid içeriği sitoplazmaya geçer (Mittler ve ark., 2019). Viral ribonükleoproteinler, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz tarafından katalizlenen genom replikasyonu ve transkripsiyonu ile ilişkilidirler.

Sitoplazmaya geçmeleri ile birlikte genom replikasyonu başlamış olur ve cRNA aracılığı ile sitoplazmada replikasyon gerçekleşir (Meier ve ark., 2021). Genomik ribonükleoproteinler ve glikoproteinler sentezlenir. Glikoproteinler endoplazmik retikulumda olgunlaştıktan sonra golgi kompleksine taşınırlar (Altındış ve ark., 2018).

Hantavirüslerin toplanması ve hücrelerden çıkışı hakkındaki bilgiler tam olarak aydınlatılamamıştır (Acuña ve ark., 2014). Bir kısmı alternatif olarak direkt plazma zarından tomurcuklanabilirken, esas olarak golgi cisimciğinin zarlarından tomurcuklanıp ardından ekzositoz yaparak hücreden çıkış yaparlar (Pettersson ve Von Bonsdorff, 1987; Goldsmith ve ark., 1995; Xu ve ark., 2007).

2.2. Tarihçe

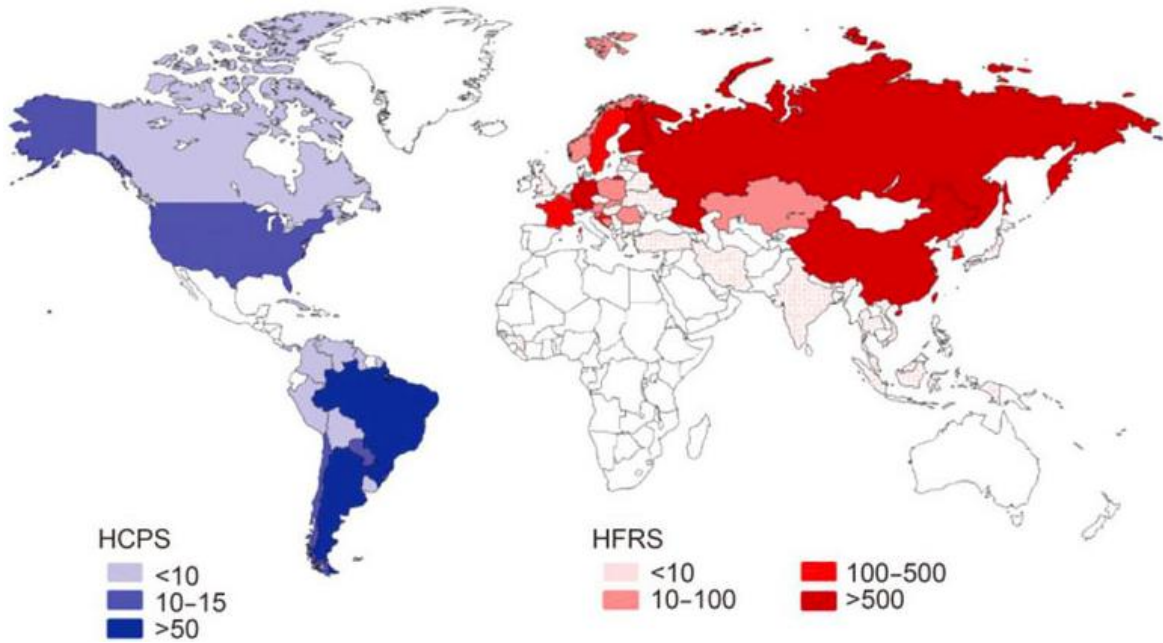
Hantavirüslerin neden olduğu, ateş ve böbrek yetmezliğiyle seyreden hastalık tablosu, etken 1978'lerde tanımlanmış olsa da, yaklaşık binlerce yıl öncesinden kalma Çin metinlerinde dahi geçmektedir. 1950'lerde gerçekleşen Kore Savaşı sırasında binlerce Birleşmiş Milletler askerinde nedeni tam olarak bilinmeyen bir hastalık meydana gelmiştir. Bu askerlerde ateş, ağız ve burunda kanamalar, iç kanamalar görülmüştür. Bir kısmında ise tabloya böbrek yetmezliği ve şok da eklenmekteydi (Çelebi, 2011; Kuhn ve Schmaljohn, 2023).

Kore Savaşı sonrası Kore Kanamalı Ateşi olarak bilinen hastalığın klinik tablosu daha sonraki yıllarda Japonya, Sovyetler Birliği, İskandinavya ve Doğu Avrupa'daki araştırmacılar tarafından farklı bölgelerde farklı tanımlamalarla (renal sendromlu kanamalı ateş, hemorajik nefrit, epidemik nefropati) çokça kez bildirilmiştir. 1978 yılında Kore'de *Apodemus agrarius* türü kemiricilerden izole edilmiştir ve Hantaan virüs olarak isimlendirilmiştir (Lee ve ark., 2004).

1993 yılında Amerika’da etkenin bilinmediği; ateş, solunum yetmezliği ve şok ile birliktelik gösteren akut ve yüksek mortaliteye sahip bir enfeksiyon salgını gerçekleşmiştir. Hasta örneklerinden yapılan geniş çaplı araştırma sonucunda bu respiratuvar hastalığa hantavirüslerin neden olduğu ortaya konmuştur ve oluşan hastalık tablosuna Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu(HKPS) adı verilmiştir (Butler ve Peters, 1994). Devam eden süreçte Amerika’nın güneybatısında yer alan Four Corners bölgesindeki kemircilerde yeni bir hantavirüs izole edilmiştir ve Sin Nombre virüs olarak isimlendirilmiştir (Radcliffe, 2021).

2.3. Epidemiyoloji

Hantavirüsler Eski Dünya hantavirüsleri ve Yeni Dünya hantavirüsleri olmak üzere iki kategoriye ayrılırlar. Bu ayırım virüs türlerinin endemik olduğu coğrafi bölgelere göre yapılmaktadır. Eski Dünya hantavirüsleri RSKA’ya neden olurken; Yeni Dünya hantavirüsleri HKPS tablosuna yol açmaktadırlar (Tariq ve Kim, 2022). RSKA ve HKPS vakalarında sırasıyla %12 ve %60’a varan mortalite oranları hesaplanmıştır (Jonsson ve ark., 2010). Sıklıkla Çin, Rusya ve Kore’de görülmekle beraber her yıl yaklaşık 100.000 hantavirüslerin neden olduğu RSKA vakası görülmektedir (Zhang ve ark., 2010). 1993-2006 tarihleri arasında, 1427’si Güney Amerika ve 496’sı Kuzey Amerika olmak üzere 1923 HKPS vakası bildirilmiştir (Fulhorst ve Bowen, 2007).



Şekil 2.2. Eski Dünya hantavirüslerinin neden olduğu RSKA(HFRS; Hemorrhagic fever with renal syndrome) ve Yeni Dünya hantavirüslerinin neden olduğu HKPS(HCPS; *Hantavirus* cardiopulmonary syndrome) vakalarının 2016 yılına ait yaklaşık insidanslarının coğrafi temsili (Jiang ve ark., 2017).

Eski Dünya hantavirüslerinden sıklıkla görülenler; Hantaan virüs (HTNV), Dobrava-Belgrade virüs (DOBV), Saaremaa virüs (SAAV), Puumala virüs (PUUV), Seoul virüs (SEOV), Tula virüs (TULV) ve Amur virüstür (AMV) (Tariq ve Kim, 2022; Polat ve ark., 2016).

İlk tespit edilen hantavirüs olan HTNV endemik olarak; Çin, Kore ve Doğu Rusya'da görülmektedir. Bu bölgelerde oluşturduğu hastalık tablosu RSKA'nın ağır formuyla seyretmektedir. Yunanistan ve Balkanlar'da yine ağır RSKA tablosuna yol açan DOBV görülmektedir. SAAV Avrupa bölgesinde RSKA'ya neden olmaktadır (Vapalahti, 2003). PUUV epidemik nefropatiye neden olmaktadır ve yaygın olarak Avrupa'da görülmektedir. Epidemik nefropati RSKA'nın daha hafif bir formu olarak kabul edilmektedir (Lebecque ve Dupont, 2020). Epidemik nefropati Fennoscandia bölgesinde 1930 yılından bu yana bilinen bir hastalıktır ancak etken ajanın bir hantavirüs olduğu yıllar sonra 1980'lerde ortaya konulmuştur. Bu yıllarda Finlandiya'da *Myodes glareolus* isimli bir kemirgende PUUV tespit edilmiştir ve etken böylelikle ortaya çıkarılmıştır (Avšič-Županc ve ark., 2019). Bir Avrupa ülkesi olan Fransa'da 2019 ve 2020 yılları arasında 1777 orman çalışanı dahil edilerek yapılan PUUV seroprevalans çalışmasında merkezi bölgelerde daha az saptanmakla birlikte, %1 ile %5 arasında seropozitiflik saptanmıştır (Krug ve ark., 2023).

SEOV Asya kıtasındaki RSKA vakalarının yaklaşık %25'iyle ilişkilidir; Güney Kore, Japonya, Amerika Birleşik Devletleri, Brezilya, Mısır, Endonezya ve Kamboçya'da görülmüştür. Bunun yanında neden olduğu RSKA kliniği, DOBV ve HTNV'nin neden olduğu RSKA kliniğinden daha hafif seyretmektedir (Heyman, 2004).

Sin Nombre virüs (SNV), Andes virüs (ANDV), Black Creek Canal virüs, Laguna Negra virüs, Oran virüs, Bayou virüs ve Lechiguanas virüs Yeni Dünya hantavirüsleri arasında yer alırlar (Young ve ark., 1998). SNV Kuzey Amerika'da, ANDV ise Arjantin ve Şili'de coğrafi dağılım göstermektedir (Jonsson ve ark., 2010).

Tablo 2.1. Eski Dünya hantavirüsleri, coğrafi dağılımları ve rezervuarları (Avšič-Županc ve ark., 2019)

Virüs	Coğrafi Dağılımları	Rezervuarları
Amur	Uzak Doğu Rusya	<i>Apodemus peninsulae</i>
Dobrava	Balkanlar	<i>Apodemus flavicollis</i>
Hantaan	Rusya, Çin, Güney Kore	<i>Apodemus agrarius</i>
Puumala	Avrupa, Asya	<i>Myodes glareolus</i>
Saaremaa	Avrupa	<i>Apodemus agrarius</i>
Seoul	Güney Kore	<i>Rattus</i>
Tula	Avrupa, Rusya	<i>Microtus arvalis</i>

Tablo 2.2. Yeni Dünya hantavirüsleri, coğrafi dağılımları ve rezervuarları (Avšič-Županc ve ark., 2019; Brocato ve Hooper, 2019)

Virüs	Coğrafi Dağılımları	Rezervuarları
Andes	Güney Amerika	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>
Bayou	Kuzey Amerika	<i>Oryzomys palustris</i>
Black Creek Canal	Kuzey Amerika	<i>Sigmodon hispidus</i>
Laguna Negra	Arjantin, Bolivya, Paraguay	<i>Calomys laucha</i>
Lechiguanas	Arjantin	<i>Oligoryzomys flavescens</i>
Oran	Arjantin	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>
Sin Nombre	Kuzey Amerika	<i>Peromyscus maniculatus</i>

2.4. Rezervuarlar ve Bulaş Yolları

2.4.1. Rezervuarlar

Hantavirüsler genel olarak 3 kemirgen alt ailesini konak olarak kullanırlar. Bunlar Murinae, Arvicolinae, Sigmodontinae alt aileleridir. Arvicolinae alt ailesini enfekte eden PUUV ve Uzak Doğu Rusya’da görülen ve konağı bilinmeyen Far East virüs dışında diğer RSKA etkeni olan Eski Dünya virüsleri Murinae alt ailesini enfekte ederler. Yine konağı bilinmeyen Castelo dos Sonhos virüs ve Hu39694 virüs dışında kalan HKPS’ye neden olan Yeni Dünya hantavirüsleri Sigmodontinae alt ailesindeki kemirgenleri rezervuarları olarak kullanırlar (Bi ve ark., 2008). Hantavirüsler enfekte ettikleri rezervuarlarda persistan ve semptom göstermeyen bir enfeksiyon oluştururlar. Bu hayvanlar arasındaki bulaşın esas yolları arasında idrar ile kontamine aerosol solunması ve tükürük ile bulaş yer almaktadır (Glass ve ark., 1988; Kariwa ve ark., 1998).

Asya ve Avrupa kıtalarında görülen; HTNV *Apodemus agrarius*, DOBV *Apodemus flavicollis*, SEOV *Rattus norvegicus*, PUUV ise *Myodes glareolus* isimli kemirgenlerle taşınmaktadırlar (Avšič-Županc ve ark., 2019; Yao ve ark., 2013; Brocato ve Hooper, 2019). Kuzey ve Güney Amerika kıtalarında görülen; SNV *Peromyscus maniculatus*, ANDV *Oligoryzomys longicaudatus*, Bayou virüs ise *Oryzomys palustris* isimli kemirgenlerle taşınmaktadırlar (Brocato ve Hooper, 2019; Holsomback ve ark., 2013).

İnsan patojeni olup olmadığı net bir şekilde ortaya konmamış olan Thottapalayam virüs (TPMV) ise genel hantavirüslerin aksine kemirgenlerde değil bir böcekçil hayvan türü olan *Suncus murinus* isimli canlıda izole edilmiştir (Song ve ark., 2007).

Hantavirüsler yarasalarda da görülebilmektedir. Brezilya'da bir hantavirüs olan Araraquara virüsüne karşı gelişen antikorların tarandığı yarasalarda %17 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Güney Amerika kıtasından farklı olarak Afrika kıtasındaki Tanzania ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti bölgelerinde toplanan yarasaların 7'sinde moleküler yöntemlerle bir hantavirüs olan Kiwira virüs saptanmıştır (Sabino-Santos ve ark., 2015; Weiss ve ark.,2022).

Belçika'da yapılan iki farklı çalışmada kızıl tilkilerde %2,4 oranında PUUV antikor pozitifliği; kedilerde %16,9 ve köpeklerde %4,9 oranında hantavirüslere (HTNV ve PUUV) karşı gelişmiş antikor pozitiflikleri saptanmıştır (Escutenaire ve ark., 2000; Dobly ve ark., 2012).

Akarlarda da hantavirüsler moleküler yöntemlerle saptanmıştır bu da hantavirüs bulaşında akarların da etkili olabileceğini düşündürmektedir (Houck ve ark., 2001).

2.4.2. Bulaş Yolları

Hantavirüs enfeksiyonu insanlara kemirgenler aracılığıyla bulaşmaktadır (Okay, 2014). Kemirgenlerinden farklı olarak böcekçil konakçılar ve yarasalardan da hantavirüsler izole edilebilmektedir. İnsanlara bulaş, persistan olarak enfekte ettikleri bu hayvanların idrar, tükürük, dışkı gibi çıkartılarıyla direkt temas veya bu çıkartılarla kontamine olmuş materyallere temas, sıklıkla kontamine aerosollerin solunmasıyla ve ısırılma yoluyla gerçekleşir (Avšič-Županc ve ark., 2019; Yao ve ark., 2013; Brocato ve Hooper, 2019).

Kemirgenler arasında da benzer mekanizmalarla bulaş gerçekleşmektedir (Forbes ve ark., 2018).

Daha öncesinde insandan insana bulaş gösterilmemişken, 2011 yılında ilk kez Şile'de ANDV'nin insandan insana geçiş yaptığı ortaya konmuştur. 2'si sağlık çalışanı olan 4 kişiye ANDV ile enfekte bir hastadan bulaş gerçekleşmiştir. Bu hastaların hepsinde hem serolojik hem de moleküler yöntemlerle ANDV tespit edilmiştir (Martinez-Valdebenito ve ark., 2014).

2'si DOBV, 2'si PUUV ile enfekte 4 hamile kadının vertikal bulaş açısından değerlendirildiği bir çalışmada kord kanında moleküler yöntemlerle virüs saptanmamıştır ve hiçbir bebekte hantavirüs enfeksiyonu düşündüren bir semptom ve bulgu olmamıştır dolayısıyla bu vakalarda vertikal geçiş olmadığı kanaatine varılmıştır (Hofmann ve ark., 2012).

Hamile ve SNV ile enfekte olmuş, HKPS tablosu gelişmiş 5 kadının vaka bildiriminde; 1 anne ölümü ve beraberinde fetal kayıp ve 2 ölü doğum gerçekleşmiş ancak fetal dokularda ve plasentalarda vertikal geçişi destekleyecek bir kanıt bulunmamıştır (Howard ve ark., 1999).

Hiçbir kemirgenle teması olmadığı bilinen bir yenidoğan bebekte ve annesinde görülen ANDV enfeksiyonu; virüsün insandan insana bulaştığını düşündürmüştür ve bu bulaşın intrauterin, perinatal, aerosol veya anne sütü yoluyla olmuş olabileceği ihtimalleri ortaya çıkmıştır (Bellomo ve ark., 2020).

Bunların yanında HTNV'nin anneden bebeğe vertikal geçişinin hem serolojik yöntemlerle hem de patolojik yöntemlerle ortaya konduğu bir RSKA vakası literatürde yer almaktadır (Lee, 1989).

2.5. Türkiye’de Hantavirüs Enfeksiyonları

Ülkemizde hantavirüslerle ilgili yapılan ilk çalışma Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde askeri personel üzerinde gerçekleştirilmiştir. 1993 yılında yapılan bu çalışmada 106 askeri personelin serum örneklerinde hantavirüslere karşı gelişen antikorlar araştırılmış ancak hepsi negatif olarak sonuçlanmıştır (Haznedaroğlu ve ark., 1994).

1997 yılında İzmir’de yapılan çalışmada akut veya kronik böbrek yetmezliği olan kişiler ve kontrol grubundaki kişiler dahil toplam 231 serum örneği hantavirüs IgG antikorları açısından indirekt floresan antikor testi (IFAT) yöntemi ile araştırılmıştır. Toplam 10 numunede %4.3 oranında seropozitiflik saptanmıştır ancak hantavirüs ve nefropati ilişkisi arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Ayrıca seropozitif kişilerin geçmişinde RSKA tablosu düşündürülen belirgin bir klinik olmaması nedeniyle bu durum ‘abortif enfeksiyon’ olarak yorumlanmıştır. Çalışma ülkemizde hantavirüslerin görüldüğünü ortaya koyan, bilinen ilk çalışma olması açısından önemlidir (Kavukçu ve ark., 1997).

Yine Ege bölgesinde yapılan bir çalışmada akut/kronik böbrek yetmezlikli 200 hasta serumunda DOBV (iki farklı serotipi), PUUV ve SAAV karşı geliştirilen antikorlar araştırılmıştır. 24 hasta DOBV açısından pozitif bulunmuştur ve bunların 7’si western blot yöntemiyle doğrulanmıştır (Öktem, 2009).

2004 yılında yapılan ve Türkiye’de hantavirüslerin kemirgenlerdeki varlığının serolojik olarak ilk defa araştırıldığı bir raporda Trabzon, Rize ve İzmir illerinden yakalanan yabani kemirgenlere ait veriler paylaşılmıştır. Kemirgenlerden alınan numuneler IFAT

yöntemi ile hantavirüs antikorları açısından çalışılmıştır. 65 *Microtus* cinsinin, 1'i İzmir diğerleri ise Trabzon ilinden yakalanan kemirgenlerden olmak üzere 4'ünde PUUV antikorları tespit edilmiştir (Laakkonen ve ark., 2006).

2009 yılının Şubat ayında Zonguldak ve Bartın illerinden RSKA tablosuna benzer klinik özelliğe sahip birkaç hastada hantavirüs enfeksiyonundan şüphelenilmiştir ve bir salgın ihtimali üzerinde durulmuştur (Çelebi ve ark., 2009). Yapılan çalışmalarla yaklaşık 20 vakada hantavirüs enfeksiyonu olduğu serolojik yöntemlerle tespit edilmiştir ve bu vakaların büyük bir kısmında etkenin PUUV olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, hantavirüslerin ülkemizde bulunduğunu ve RSKA tablosuyla salgınlara yol açabileceğini gösteren önemli bir rapor olarak kayda geçmiştir (Ertek ve Buzgan, 2009; Çelebi, 2010).

Salgından sonra Haziran 2009'da salgının gerçekleştiği bölgelerdeki kemirgenleri içeren bir sürveyans araştırması gerçekleştirilmiştir. Bölgeden toplanan 121 adet *Apodemus* ve 53 adet *Myodes* türü kemirgende serolojik olarak hantavirüs antikorları araştırılmıştır ve sırasıyla %5.8 ve %56.6 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Pozitif örneklerle sahip kemirgenlerden yapılan hücre kültürlerinde 2 örnekte DOBV ve 5 örnekte PUUV varlığı gösterilmiştir olmuştur (Uyar, 2010; Oktem ve ark., 2010).

2009 yılında Giresun ilinde kentsel ve kırsal alanlarda yaşayan 626 kan örneğinde hantavirüs antikorları araştırılmıştır. Örneklerin %10.4'ü ELISA yönteminde, %3.2'si immünoblot yönteminde pozitif saptanmıştır. İmmünoblot yöntemi ile pozitif tespit edilen serumların; 3'ünün PUUV, 1'inin DOBV serotipine ait olduğu Fokus Redüksiyon Nötralizasyon Testi (FRNT) yöntemi ile tespit edilmiş, birinin ise DOBV ve SAAV için eşit derecede reaktif olduğu görülmüştür (Gozalan ve ark., 2013). 2010 yılında Giresun ilinden iki vakanın sunulduğu bir vaka bildirim yapılmıştır. RSKA tablosuyla uyumlu klinik belirtiler gösteren birbirinden bağımsız iki hastada serolojik olarak DOBV serotipine karşı antikorlar saptanmış ve doğrulanmıştır, ancak virüs genetik materyali gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (reverse transcriptase polymerase chain reaction; RT-PCR) ile tespit edilememiştir. İki hastanın da öyküsünde yakın zamanda bahçe işleri ile uğraşma, yaylada bulunma gibi hantavirüslerle temas açısından risk oluşturabilecek aktivite hikayesi bildirilmiştir. Olgulardan biri destek tedavisiyle taburcu edilirken, diğeri destek tedavilere rağmen kaybedilmiştir (Kaya ve ark., 2010).

2010 yılı Mart ayında İstanbul'da yaşayan ve ormanlık bir bölgede bulunan bir cezaevinde güvenlik görevlisi olarak görev yapmakta olan 22 yaşında erkek hasta halsizlik,

ağrı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal şikayetlerle hastaneye başvurmuş ve başvurudan 15 saat sonra hastada yoğun bakım ihtiyacı gelişmiş. Yapılan ileri incelemelerde hastada DOBV serotipine karşı gelişmiş IgM tipinde antikolar saptanmıştır. Mekanik ventilasyon gibi ileri destek tedavisi uygulanan hasta tedavisinin 2. gününde kaybedilmiştir (Oncul ve ark., 2011).

İç Anadolu bölgesinde Ankara ve Kırıkkale illerinde yapılan çalışmada toplam 172 kişinin serumlarında hantavirüs antikoları araştırılmıştır fakat hiçbirinde pozitiflik tespit edilememiştir (Cesur ve ark., 2012). 2011-2012 yıllarında Giresun ilinden 1, Kastamonu ilinin farklı köylerinden 2, Bursa ilinden 1 ve Ordu ilinden de 2 vakanın olduğu vaka bildirimleri daha yapılmıştır ve bu vakaların bir kısmında etkenin DOBV olduğu saptanmıştır (Öncül ve ark., 2011; Öngörü ve ark., 2011; Çakır ve ark., 2012; Sünbül ve ark., 2012).

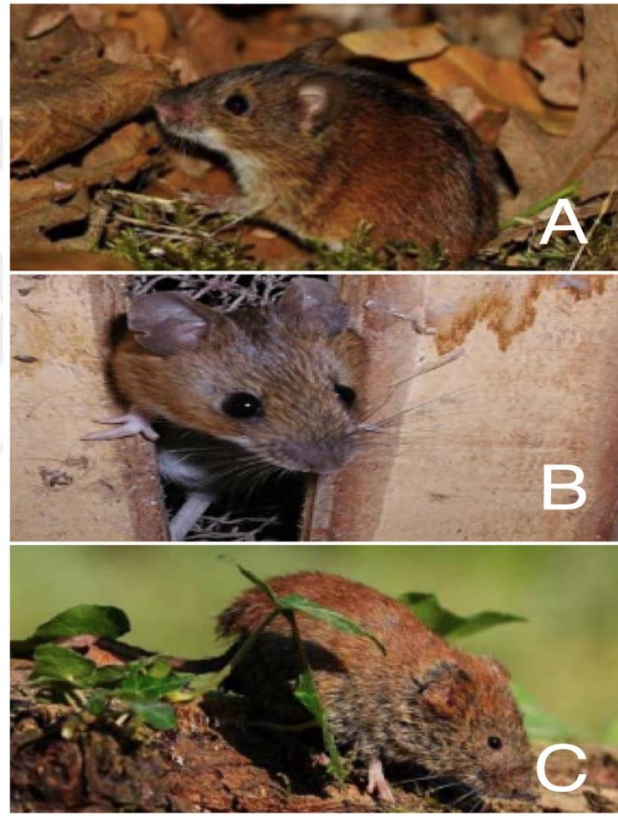
2011 yılında Ankara ilinin Kazan ilçesinde kırsal bölgede yaşayan bir hastada DOBV enfeksiyonu tespit edilmiştir ve İç Anadolu bölgesi için ilk vaka olarak literatüre geçmiştir (Aysegül Ulu-Kılıç ve ark., 2013).

2013 yılında İstanbul'da RSKA tablosuna sahip birbiriyle alakası olmayan iki hastadan birinde PUUV diğerinde DOBV tespit edilmiş ve bu hastaların hikayesinde bir hastanın 2 hafta önce Bartın iline, diğer hastanın da 5 hafta önce Giresun'a ziyaret öyküsü bulunmaktaymış (Özkan ve ark., 2013).

Trabzon'da 2015 yılında odunculuk ile uğraşan bir hastada halsizlik şikayetiyle başvurduğu hastanede akut böbrek yetmezliği kliniği saptanmış, diyaliz ihtiyacı da gelişen hastada serolojik yöntemlerle hantavirüs enfeksiyonu tespit edilirken, destek tedavisiyle hastanın şifa ile taburcu edildiği raporlanmıştır (Erdem ve Topal; 2015). 2015 yılında Samsun'dan bildirilen bir vakada hantavirüs enfeksiyonu sonrası panhipopitüitarizm tablosu gelişmiştir ve olası bir komplikasyon olarak değerlendirilmiştir (Kayabaş ve ark., 2015). 2017 yılında Kastamonu'da yaşayan, hayvancılık ve ormancılıkla uğraşmakta olan 33 yaşında bir hastada ve Düzce'de yaşayan ve öyküsünde ölü fareleri yakma olan 17 yaşında bir çocukta hantavirüs enfeksiyonu saptanmıştır (Karakök ve ark., 2017; Ünal ve ark., 2018). 2021 yılında Covid-19 pandemisi sırasında Giresun ilinde ateş, halsizlik, kas ağrıları gibi non-spesifik semptomlarla hastaneye başvuran ve Covid-19 temas öyküsü olan hastada Covid-19 ön tanısıyla tedavi edilirken hantavirüs enfeksiyonu tespit edilmiştir (Çetin ve Şahin, 2021). 2022 yılında Karadeniz bölgesinde hantavirüs enfeksiyonu tespit edilen bir

hastada Geri Dönüflü Spleniyal Lezyonlu Hafif Ensefalit/Ensefalopati tablosu görülmüş ve yoğun bakım ünitesinde entübe bir şekilde destek tedavisi gören hasta kaybedilmiştir (Aydın ve ark., 2022)

Tüm bu veriler bize hantavirüslerin ölkemiz coğrafyasında bulunduğunu göstermektedir. Tespit edildiği kadarıyla ölkemizde DOBV ve PUUV serotipleri görölmekte ve bu virüslere bağlı RSKA vakaları ve hatta hantavirüslere bağlı salgınlar görölebilmektedir. Ayrıca hantavirüs taşıyan kemirgen türlerinden; *Apodemus flavicollis*, *Apodemus agrarius*, *Myodes glareolus*, *Rattus norvegicus*, *Microtus arvalis* ölkemizde bulunmaktadır (Demirsoy, 2006).



Şekil 2.3. Türkiye’de bulunan kemirgen türlerinden bazılarının fotoğrafları A: *Apodemus agrarius* B: *Apodemus flavicollis* C: *Myodes glareolus* (Karataş, 2010)

2.6. Patogenez ve İmmün Yanıt

Hantavirüs enfeksiyonlarında prognozun tahmin edilebilmesi açısından patogenezin iyi anlaşılması önemlidir. İnhalasyonla alınan hantavirüsler makrofajlar aracılığıyla bölgesel lenf nodlarına ulaşırlar ve buradaki replikasyonlarının ardından primer viremi gerçekleşir ve bu şekilde hedef organlara taşınırlar. Hedef organların da enfekte olması beraberinde makrofajlar ve CD8+ T lenfositler başta olmak üzere immün sistemde aktivasyona yol açar

ve aktive olan immün sistem hücrelerinden sitokin salınımları gerçekleşir. Virüs etkisi ve immün yanıt etkisi ile birlikte vasküler geçirgenlikte artış, damar dışına sıvı kaybı ve devamında hipotansiyon ve hatta şoka ilerleyebilecek hastalık tablosu gelişir.

Hantavirüs enfeksiyonunda öncelikli hedef hücreler; endotel hücreleri ve trombositlerdir ve farklı organları tutabilmesinin yanında en çok etkiyi akciğer ve böbreklerde oluşturmaktadırlar. Kapiller endotel hücreleri ve trombositler haricinde hantavirüsler; epitel, makrofaj, nötrofil, foliküler dendritik hücre ve lenfositler gibi farklı hücre tiplerini de enfekte edebilmektedirler (Çelebi, 2011; Jonsson ve ark., 2010). Hantavirüsler enfekte edecekleri hücrelere, endotel hücrelerinde de yer alan $\beta 3$ integrin reseptörleri aracılığıyla giriş yaparlar (Chen ve ark., 2017). $\beta 3$ integrine ek olarak HTNV ve PUUV enfeksiyonlarında bozulma hızlandırıcı faktör (decay-accelerating factor, DAF)/CD55 ve Gc1qR'nin; ANDV ve SNV enfeksiyonlarında ise protocadherin-1 (PCDH-1)'in hücreye girişte rol alabileceği gösterilmiştir (Choi ve ark., 2008; Krautkrämer ve Zeier, 2008; Jangra ve ark., 2018).

Hem RSKA tablosunda hem de HKPS tablosunda immün yanıtın etkisiyle birlikte vasküler geçirgenlikte bir artış gerçekleşir (Hart ve Bennett, 1999). Enfeksiyon endotel hücrelerde sitopatik etki ile değil; bariyer bütünlüğünü bozarak, adezyon faktörlerini etkileyerek vasküler geçirgenlikte artışa neden olur. RSKA'ya neden olan hantavirüsler böbreklerdeki glomerüler ve tübüler damar endotel hücreleri başta olmak üzere akciğer ve dalak mikrovasküler endotel hücrelerini; HKPS'ye neden olan hantavirüsler ise akciğer mikrovasküler endotel hücrelerini hedef alırlar ve bu yatkınlığın temel mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Noack ve ark., 2020). Hantavirüsler ayrıca, vasküler geçirgenliği düzenleyen önemli bir adezyon molekülü olan VE-cadherin yıkımını arttıran vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu arttırarak ve vazodilatasyon ile vasküler geçirgenlikte artışa yol açan Bradikinin salınımına neden olan Kallikrein-kinin aktivasyonunu gerçekleştirerek de vasküler geçirgenlikte artışa neden olabilmektedirler (Mir, 2022).

Endotel hücreleri üzerindeki hantavirüslerin etkisinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada hantavirüs enfeksiyonunun kinin kallikrein sistemini aktifleştirerek bradikinin salınmasını arttırdığı ve bu olay gerçekleşirken endotel hücrelerine FXII'nin bağlanması arttığı gözlemlenmiş ve bradikinin salınımında FXII'nin rol aldığı açığa çıkarılmıştır. Tüm bu veriler ve bradikininin artmış vasküler geçirgenliğe neden olduğu göz önüne alındığında FXII ve bradikinin reseptörlerinin etkinliğini bloke etmenin hantavirüs enfeksiyonunda

endotel bütünlüğünü koruyabilmede etkili olabileceği düşünülmüştür (Taylor ve ark., 2013). Hantavirüs enfeksiyonlarında tam olarak aydınlatılmamış bir diğer noktada gelişen trombositopeni tablosudur. Trombositopeninin; endotel hücre hasarı nedeniyle artmış trombin oluşumu ve fibrinoliz nedeniyle tüketimine bağlı olarak ya da trombositlerin yüzeylerinde yer alan $\beta 3$ integrin ile virüsün etkileşimine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (Ma ve ark., 2007). PUUV ile enfekte hastalarla yapılan bir çalışmada trombosit düzeyi, trombopoetin, ortalama trombosit hacmi gibi değerler hesaplanarak bu hastalarda trombositopeniye ek olarak trombopoezde artış olduğu tespit edilmiş. Ayrıca klinik tablosuna damar içi pıhtılaşma olayları (tromboembolizm, dissemine intravasküler koagülasyon vb.) eklenen hastalarda soluble P-selektin ve glikoprotein VI düzeylerine bakılarak artmış trombosit aktivasyonu olduğu saptanmıştır (Connolly-Andersen ve ark., 2015).

PUUV ile enfekte hastalarla yapılan çalışmalarda patogeneze kompleman aktivasyonunun da yer alabileceği görülmüştür. Kompleman aktivasyonunda; alternatif yol, klasik yol veya her ikisinin de aktive olabileceği gösterilmiştir. Yapılan iki farklı çalışmada da hantavirüsle enfekte hastalarda terminal kompleman kompleksi SC5b-9 seviyelerinde belirgin yükseklik saptanmış ve bunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Paakkala ve ark., 2000; Sane ve ark., 2012). Dendritik hücreler de hem virüsün hedef hücreleri olan endotel hücrelere taşınmasına yardımcı olarak hem de immün sistem aktivasyonuna neden olarak hantavirüs enfeksiyonu patogenezinde rol alırlar (Schönrich ve Raftery, 2019).

RSKA enfeksiyonu sırasında E-Selectin, tümör nekroz faktör reseptörü (TNFR-1) ve intersellüler adezyon moleküllerinin (ICAM) artmış seviyede dolaşıma salgılandığı görülmüştür. Hem RSKA tablosunda hem de HKPS tablosunda interlökin (IL)-6, interferon (IFN)- γ ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonları artmıştır (Hepojoki ve ark., 2014). HKPS'ye neden olan ANDV ile enfekte ağır ve hafif hasta grupları ve kontrol grubu karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada; IL-6 düzeyinin hastalığın kliniğinin şiddetiyle ilişkili olabileceği tespit edilmiştir (Angulo ve ark., 2017).

PUUV'un neden olduğu epidemik nefropati tablosuna sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların hem idrar hem de plazma IL-6 düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmış ancak bu iki düzey arasında bir korelasyon olmaması idrar IL-6 düzeyinin böbrekte yerel bir salınımına bağlı olabileceğini düşündürmüştür (Mäkelä ve ark., 2004).

RSKA kliniğine sahip hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada serolojik olarak HTNV IgM pozitif olan hastalarda olmayanlara göre IL-6 ve TNF- β anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (Guo ve ark., 2017).

Hantavirüs enfeksiyonlarında bu artmış olarak saptanan IL-6'nın protein kinaz C aracılığıyla endotelin bariyer fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı bilinmektedir ve hantavirüs enfeksiyonlarında görülen artmış vasküler geçirgenliğe katkı sağlıyor olabileceği düşünülmektedir. Artmış IL-6 düzeylerinin PUUV enfeksiyonunda kliniğin ağırlaşması, hastanede kalışın uzaması ayrıca trombositopeni ve lökositozun daha şiddetli görülmesiyle ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bu nedenle PUUV enfeksiyonunda klinik hakkında fikir verebilecek bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (Desai ve ark., 2002; Outinen ve ark., 2021).

DOBV ile enfekte 24 RSKA hastası üzerinde yapılan ve 27 sitokin araştırıldığı bir çalışmada, hastalığın ilk haftasında ağır vakalarda IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- α ve VEGF'in hafif vakalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Hastalığın ikinci haftasında ise ağır vakalarda IL-8, IL-10 ve VEGF ağır olmayan vakalardan daha yüksek saptanmıştır (Tsergouli ve Papa, 2016). RSKA hastalarında artmış olarak saptanan proinflamatuvar sitokin serum seviyeleri, hastalığın patogenezinde bir sitokin fırtınasının etkili olduğunu ve bu durumun kanamaya ve renal fonksiyonlarda bozukluğa yol açabileceğini düşündürmektedir (Khaiboullina ve ark., 2014).

HKPS tablosuna neden olan ANDV'nin akciğer mikrovasküler endotel hücrelerine temas halinde bulunan ve vasküler homeostazda görev alan perisit hücrelerini de enfekte ederek, damar geçirgenliğinde artışa neden olabilen VEGF salınımını artırdığı bir *in vitro* kapiller modeli üzerinde ortaya konmuştur. Bu durum HKPS'de görülen pulmoner ödem patogenezinde etkili olabileceği için olası bir terapötik hedef olarak da değerlendirilebilir (Perez ve ark., 2021).

Hantavirüs enfeksiyonunda, RSKA ve HKPS tablolarında; VEGF düzeylerinde artışın yanında endotel hücrelerinde VEGF etkisine karşı aşırı duyarlı olma durumu da söz konusudur (Hepojoki ve ark., 2014).

Hantavirüslerin endotel hücrelerinde sitopatik bir etkiye neden olmadıkları bilinmektedir. Bunun yanı sıra hantavirüs enfeksiyonu sırasında artmış bir CD8+ T hücre ve doğal öldürücü (natural killer, NK) hücre gibi sitotoksik immün sistem hücre yanıtı vardır. Dolayısıyla bu durum bir tezatlık oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada hantavirüs

nükleokapsid proteininin sitotoksik apoptozda görev alan granzim B ve kaspaz 3'ü inhibe ettiği dolayısıyla enfekte endotel hücrelerinin bu mekanizmayla sitotoksik etkiden korunuyor olabileceği ortaya konulmuştur (Gupta ve ark., 2013).

İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen, HLA) B*08 ve HLA-DRB1*0301'e sahip kişilerle HLA-B27'ye sahip kişilerin PUUV enfeksiyonlarında sırasıyla ağır ve hafif klinikle ilişkili olduğu saptanmıştır (Vaheri ve ark., 2023).

Slovak hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada PUUV'a göre daha ağır bir RSKA tablosuna neden olan DOBV ile enfekte hastalarda HLA-B*35 alel sıklığında belirgin bir yükseklik saptanmış. Buna ek olarak HKPS'ye neden olan SNV enfeksiyonlarında HLA-B*35 alelinin daha ağır bir klinik tabloyla alakalı olabileceği gösterilmiştir (Korva ve ark., 2011; Terajima ve ark., 2007).

Hantavirüs enfeksiyonu insanlarda IgM, IgA ve IgG antikor yanıtlarını uyarır. Hantavirüs N proteini antikor oluşumunda ana hedef antijendir ve hastalığın erken dönemlerinde N proteinine karşı, ilerleyen dönemlerinde ise Gn ve Gc'ye karşı nötralizan antikorlar oluşur. Hastalığın erken dönemlerindeki antikor yanıtı viral yayılımı önlemek açısından önemlidir. Viral yayılım ne kadar sınırlandırılırsa virüsle enfekte hücre sayısı da o derecede azalmış olur. Bu da T hücrelerine bağlı hücre hasarının minimize edilmesini ve endotel bütünlüğünün daha az zarar görmesini sağlayacaktır (Schönrich ve ark., 2008). SNV enfeksiyonuna bağlı HKPS geçiren hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hastalığın başlangıç döneminde yüksek nötralizan antikor seviyelerine sahip kişilerin daha hafif seyirli bir hastalık tablosuna sahip oldukları ortaya konulmuştur (Bharadwaj ve ark., 2000).

Hantavirüslerle yeniden enfeksiyon gözlenmemiştir (Vaheri ve ark., 2021), Bu durumu hantavirüse karşı oluşan antikorların ömür boyu kalması sağlamaktadır (Vaheri ve ark., 2013).

Her biri en az 6 yıl önce PUUV enfeksiyonu geçiren hastaların CD8+ T lenfositleri üzerinde yapılan bir çalışmada PUUV ile tekrar uyarılan hücrelerin çoğunun viral yapıları tanıdığı tespit edilmiş (Van ve ark., 2002). ANDV enfeksiyonu geçirmiş hastalar ile yapılan bir çalışmada ise 17 hastada hastalığı geçirmelerinin üstünden yıllar geçmiş olmasına rağmen artmış nötralizan antikor titreleri tespit edilmiş (Manigold ve ark., 2010). Bu veriler hantavirüse karşı ömür boyu bağışıklığı desteklemektedir.

Hantavirüslerin oluşturduğu hastalık tabloları genel olarak virüsün endotel hücreleri üzerindeki etkileri ve konakçı immün sistemin aktivasyonu ile karakterizedir lakin hantavirüslerin patogeneğinde hala aydınlatılmamış noktalar vardır (Vaheri ve ark., 2013).

2.7. Hantavirüs Enfeksiyonlarının Klinik Özellikleri

Kemirgenlerde hantavirüsler kronik seyreden ancak asemptomatik olan bir enfeksiyona sebep olurlar ve 12 aya varabilen süre boyunca kemirgenler hantavirüsleri idrar ve dışkı gibi çıkartılarıyla çevreye yayarlar. İnsanlarda hantavirüslerin kuluçka süresi 12 ile 21 gün arasında değişebilmektedir ve virüs alınımını takip eden bir ve beş haftalık bir zaman diliminde insanlarda enfeksiyon bulguları ortaya çıkmaya başlar (Korukluoğlu, 2010).

İnsanlarda hantavirüs enfeksiyonları virüsün serotipine göre farklı klinik tablolar ile seyreder. Sıklıkla Avrupa ve Asya'da görülen DOBV, PUUV, SAAV gibi hantavirüsler, diğer bir tanımıyla Eski Dünya Hantavirüsleri, insanlarda RSKA/EN tablosuna neden olurlar. Amerika kıtalarında görülen ANDV, SNV gibi hantavirüsler, diğer bir tanımıyla Yeni Dünya Hantavirüsleri, insanlarda HKPS tablosuna yol açarlar (Martinez ve Padula, 2012).

Hantavirüse bağlı bu hastalık tablolarının temelinde vasküler geçirgenlikte artış, vazodilatasyon, hipotansiyon, hemokonstransiyon, trombositopeni, CD8+ T lenfositlerde artış ve lökositlerde sola kayma gibi durumlar benzer şekilde görülürler. Klinik tablolardaki farklılıklar farklı damarların tutulmasıyla ilişkilidir ki RSKA/EN'de renal medulla kılcal damarları, HKPS'de pulmoner kılcal damarlar esas etkilenen yerlerdir (Schönrich ve ark., 2008). İki klinik tablo farklı semptomlarla seyretse de sonuç olarak sistemik bir enfeksiyona yol açtıkları için HKPS'ye sahip hastalarda da renal problemler görülebilir; aynı şekilde RSKA'ya sahip hastalarda da solunum sıkıntıları görülebilmektedir (Vial ve ark., 2023).

2.7.1. Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA)

Hastalığın klinik gidişatı etken hantavirüs serotipine göre farklı seyredebilmektedir. RSKA tablosunda en ağır kliniğe sahip olan hantavirüsler; Avrupa bölgesinde DOBV, Asya bölgesinde HTNV'dir ve mortalite hızları %3-12 arasındadır (Kostakoğlu, 2010). Hastalık klinik gidişatına göre dört kliniğe ayrılabilir. Bunlar; asemptomatik tip, tipik bir seyre sahip olan ve en ağır form olan oligürik tip, prognozu daha hafif olan oligürik olmayan tip ve hipotansif/oligürik olmayan, ilk febril dönem esnasında proteinürinin görüldüğü ve febril

dönemden sonra iyileşme ile karakterize tipik olmayan tip (Noh ve ark., 2019).

RSKA'da inkübasyon periyodu iki ve dört hafta arasındadır fakat bu süre bazı hastalarda altı haftaya kadar çıkabilmektedir (Sehgal ve ark., 2023). RSKA'da hastalık tipik olarak 5 fazdan oluşur. Bunlar; febril dönem, hipotansif şok dönemi, oligürik dönem, poliürik dönem ve konvelesan dönemdir. Fakat her hastada hastalık tüm dönemleri gerçekleştirmeyebilir, bazen bir iki dönem görülmezken bazen de bazı dönemler birbiriyle karışabilir (Jiang ve ark., 2016). Hastalarda febril dönem 2-6 gün olabilir ve bu dönemde hastalarda grip benzeri semptomlar görülebilir. Bunlar sıklıkla; halsizlik, ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, ve mide bulantısıdır. Febril dönemin yaklaşık 3. gününde hastalarda damak, göğüs ve koltuk altında peteşiyal kanamalar görülebilir. Hipotansif dönem birkaç saat ve 3 gün arası sürmekle birlikte özellikle ağır vakalarda şok ile devam eder. Fakat bazı hafif vakalarda bu dönem görülmeyebilir. Ateş olan hastalarda %40'a varan oranlarla hipotansiyon gelişir ve bunların üçte birinde şok gelişir. Böbreklerde görülebilen akut tübülointerstisyel nefrit, IgA nefropatisi ve nekrotizan glomerülonefrit gibi böbrek hasarı bulguları bu dönem için karakteristiktir. Hipotansif dönemde artmış vasküler geçirgenlikle birlikte trombositopeni görülür. Trombositopeni DOBV, HTNV ve SEOV'da daha sık olmakla birlikte PUUV enfeksiyonlarına bağlı RSKA'ların da %80 kadarında gözlenir. Hipotansif dönemin ardından; gelişen semptomların azalması, kan basıncının normal seviyelere yükselmesi ve düzelmesi ile karakterize olan ve 3 ile 6 gün arası sürebilen oligürik dönem başlar. Oligürik fazda akut böbrek yetmezliğine bağlı; yüksek serum kreatinini, albuminüri ve hematüri görülür. Sonrasında da günler veya birkaç hafta sürecektir olan proteinürinin azalmaya başladığı ve böbrek fonksiyonlarının kademeli bir şekilde eski haline döndüğü diüretik dönem başlar ve devamında çoğu hastada iyileşmenin gerçekleştiği konvelesan dönem başlar. Ölüm ile sonuçlanan vakalarda sebep sıklıkla böbrek yetmezliği, kanamalar, ödem, şok ve ensefalopati gibi durumlara bağlı olmaktadır.(Clement ve van Ranst, 1999; Krautkrämer ve ark., 2013; Noh ve ark., 2019; Sehgal ve ark., 2023)

RSKA tablosuna sahip PUUV ile enfekte hastalarda sıklıkla oküler semptomlar da görülebilmektedir. Vakalarda %80'lere varan oranlarda görme keskinliğinde azalma, miyopik kayma, lenste kalınlaşma ve göz içi basıncında artma görüldüğü bildirilmiştir (Talamontive ark., 2011). Ayrıca yine PUUV ile enfekte hastalarda nadir olarak görülüyor olsa da ensefalit, hipofiz bezinde hasar gibi ciddi santral sinir sistemi komplikasyonları da gerçekleşebilmektedir. Hipofiz bezi hasarı görülen hastalarda optik kiazma basısına bağlı

olduğu düşünölen ani görme kayıpları da olabilmektedir (Hautala ve ark., 2021). Literatürdeki bir vaka sunumunda PUUV ile enfekte bir vakada hipofiz yetmezliği ve beraberinde alışılmışın dışında bir poliürik döneme neden olan santral diabetes insipidus geliştiği yer almaktadır (Schwab ve ark., 2020). RSKA hastalarında en sık görölen hormonal bozukluk hipofiz yetmezliğine bağlı gelişmektedir bunun yanı sıra hipotiroidizm, testiköler yetmezlik gibi primer hormon eksikliği durumları da görölebilmektedir (Mäkelä ve ark., 2010). Hantavirüs enfeksiyonlarının sık göröldüğü Çin'den yapılan bir vaka sunumunda HTNV enfeksiyonu saptanan bir hastada hastalığa bağlı komplikasyon olarak boş sella sendromu gelişmiştir (Chen ve ark., 2020).

PUUV enfeksiyonlarında santral sistemi ile alakalı olabilecek uykusuzluk, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ışık hassasiyeti ve anksiyete gibi semptomlar da görölebilir (Hautala ve ark., 2010).

Hantavirüslere bağlı bir komplikasyon olarak kolesistit gelişebilmektedir. Serotipi belirlenememiş bir hantavirüs enfeksiyonuna bağlı RSKA gelişen hastada akut akalkölöz kolesistit gelişmiştir ve yapılan kontrollerinde hastada destek tedavisi ile iyileşme görölmüştür (Kurt ve ark., 2022).

SEOV böbrek hasarı ve kanama açısından HTNV virüse göre daha ılımlı seyreden bir enfeksiyon tablosuna neden olurken HTNV'ye kıyasla daha ağır karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (Kim ve ark., 1995). 32 hasta ile yapılan bir çalışmada transaminazlarda yükseklik olan hastalarda ölüm oranı transaminaz yüksekliği olmayan hastalardaki ölüm oranından daha yüksek hesaplanmıştır (Elisaf ve ark., 1993). Bu durum hantavirüslerin karaciğer üzerindeki etkisinin prognozu etkileyebileceğini düşöndürmektedir.

RSKA tablosunda epistaksis, peteşiler, menoraji/metroraji ve gastrointestinal kanamalar görölebilir. RSKA'da kanamaya; şiddetli vakalarda, özellikle DOBV ve HTNV'nin etken olduğu vakalarda, daha çok rastlanır ancak mortal kanama görölmesi nadir bir durumdur (Vial ve ark., 2023).

Hantavirüs enfeksiyonlarında nispeten nadir de olsa nörolojik komplikasyonlar görölmektedir. RSKA tablosuna sahip hastalarda fokal ensefalite bağlı hemiparezi, epilepsi, korpus kallosum'da fokal lezyon gibi nörolojik durumlar saptanmıştır (Cerar ve ark., 2007; Baek ve ark., 2010).

2.7.2. Epidemik Nefropati

Epidemik nefropati bir nevi hafif seyirli bir RSKA tablosudur. Sıklıkla PUUV etkendir ve mortalitesi oldukça düşüktür. Hastalık ani başlangıçlıdır ancak diğer hantavirüs serotiplerinde görülebilen tipik beş klinik dönem genellikle görülmez. 1 ve 8 hafta arasında değişebilen bir inkübasyon süresi sonrasında ateş, yaygın ağrı gibi spesifik olmayan semptomlar görülür ve böbrek tutulumunu gösteren bulgular ortaya çıkar. Epidemik nefropati ılımlı seyirli bir hastalık tablosudur (Bi ve ark., 2008). Tam iyileşme birkaç hafta veya birkaç ay sürebilecek olsa da PUUV enfeksiyonuna bağlı epidemik nefropati hastalığı çoğunlukla tamamen iyileşme ile sonuçlanır (Mustonen ve ark., 2022).

PUUV ile enfekte olup epidemik nefropati geçirmiş 456 hastanın uzun dönem kontrollerinde %25'lik bir kısmında hematürinin devam ettiği saptanmıştır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre uzun dönemde hipertansiyon ve proteinüri görülmesi daha düşük bir ihtimalken hematürinin uzun dönemde de devam edebileceği sonucuna varılmıştır (Latus ve ark., 2015).

2.7.3. Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu (HKPS)

HKPS hantavirüslerin neden olduğu ciddi ve ağır bir hastalık tablosudur. Hastalığın esas etkisi akciğerler üzerinedir, ani gelişen diffüz bir pulmoner ödem, devamında solunum yetmezliği ve şok ile ilerleyen ciddi bir klinik tabloyla karakterizedir (Macneil ve ark., 2011).

RSKA ile kıyaslanırsa HKPS çok daha ağır seyredebilmektedir ve mortalite oranları %50'lere kadar varabilmektedir (Avšič-Županc ve ark., 2019). Kuzey ve Güney Amerika'da görülen SNV ve ANDV'ye bağlı gelişen HKPS'de mortalite oranları %25-40 arasında görülürken, Paraguay ve Brezilya'da görülen diğer Yeni Dünya hantavirüslerinde mortalite yaklaşık %15 ile daha düşüktür (Jonsson ve ark., 2008).

HKPS'de inkübasyon süresi 9 ve 33 gün arasında değişebilir. HKPS klinik olarak üç döneme ayrılmaktadır. Bunlar; prodromal dönem, kardiyopulmoner dönem ve iyileşmenin gerçekleştiği konvelesan dönemdir. Prodromal dönem 3 ve 6 gün arasında sürebilir ve RSKA tablosuna benzer şekilde sıklıkla ateş, titreme, kas ağrıları, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı gibi spesifik olmayan semptomlar görülür (Pinto Junior ve ark., 2014).

Prodromal dönem bitişinde hastalarda kuru öksürük ve nefes darlığı gibi semptomlar görülmeye başlanır. Artan vasküler geçirgenliğe bağlı pulmoner ödemin artması ile kardiyopulmoner dönem başlar (Alonso ve ark., 2019).

HKPS hastalarında fizik muayene bulguları spesifik değildir sıklıkla ateş, taşikardi ve takipne saptanır. Daha nadir olarak döküntü, peteşi, periorbital ödem, konjonktival veya mukozal kanamalar görülebilmektedir (Mertz ve ark., 2006; Chang ve ark., 2007).

RSKA'da olduğu gibi HKPS tablosunda da trombositopeni karakteristik olarak saptanmaktadır. HKPS'li hastaların yaklaşık üçte birinde kardiyopulmoner dönem görülmez ve bu hastalar prodromal dönem sonrası direkt konvelesan döneme girerler. Kardiyopulmoner döneme giren hastaların sıklıkla ani bir şekilde kliniklerinde kötüleşme görülür. Kliniğin ağırlaşması durumunda hastalarda dissemine intravasküler koagülasyon ve belirgin pulmoner hemorajiler tabloya eklenebilir. Kardiyopulmoner dönemde hastalarda hemokonsantrasyona bağlı hematokrit artışı, hipoalbuminemi, karaciğer enzimlerinde artış ve hatta hafif proteinüri ile birlikte serum kreatinin seviyelerinde yükselme görülebilmektedir (Llah ve ark., 2018).

Kardiyopulmoner dönem ilk zamanlarda pulmoner ödem ve buna bağlı gelişen hipoksemi ve dispneyle seyrederken, ağır vakalarda artarak şiddetli kardiyak depresyona ilerler ve solunum yetmezliği, asidoz, ölümcül aritmilerle devam edebilir (Chandy ve ark., 2008).

Kardiyak depresyonun bir sonucu olarak hastalarda kalp debisinde azalma ve hipotansiyon gerçekleşir (Raboni ve ark., 2005).

HKPS'de hastalık ani ve hızlı bir gidişata sahip olduğu için ölümler genellikle hastalığın ilk 48 saati içinde gerçekleşir. Buna ek olarak HKPS'ye bağlı oluşan solunum yetmezliği birkaç günde iyileşir ve konvelesan dönem başlar ve tam iyileşme birkaç ay içinde gerçekleşebilir (Simpson ve ark., 2010; Hjelle, 2020). Kardiyopulmoner dönem sıklıkla 7 gün kadar sürebilir. İyileşen hastalarda kardiyopulmoner dönemin ardından pulmoner ödem çözülür ve diürez başlar ve hastalar konvelesan döneme geçer. Hayatta kalan ve iyileşme görülen hastalarda hantavirüse karşı antikolar birkaç sene yüksek seyredebilir (Kuenzli ve ark., 2018).

Akut böbrek hasarı HKPS'li hastalarda %20'lere varan oranlarda ortaya çıkabilir ve bunların bir kısmında renal replasman tedavisine dahi ihtiyaç duyulabilir. HKPS'li böbrek hasarı gelişmiş hastaların böbrek doku patolojilerinde akut tübüler nekroz saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda HKPS geçiren hastalarda proteinüri ve kronik böbrek yetmezliği gibi renal sekeller olabileceği ortaya konmuştur (Koehler ve ark., 2022).

ABD ve Panama ülkelerinde yapılan bir çalışmada; Choclo virüs ve SNV'nin neden olduğu HKPS geçiren ve iyileşen hastaların uzun dönem kontrollerinde %43-77'sinde iyileşmeyi takip eden birkaç yıl içinde efor dipsnesinin devam ettiği ve azalmış ekspiratuar akışa sahip oldukları ortaya konulmuştur. Fakat daha uzun dönemde çoğu hastada bu durum devam etmemiştir (Gracia ve ark., 2010).

HKPS geçiren iki hastada iyileşmenin bir sene sonrasında yapılan incelemelerde hafıza sorunları ve bilişsel bozukluklar tespit edilmiş ve bu durumun beyinin oksijenlenmesindeki sıkıntılardan veya virüsün doğrudan beyin hasarı yapmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (Hopkins ve ark., 1998).

Arjantin'de ANDV ile enfekte olan ve HKPS tablosu gelişen bir hastada ensefalit geliştiği de literatürde yer almaktadır (Talamonti ve ark., 2011).

2.8. Laboratuvar Bulguları

Hantavirüs enfeksiyonlarının non-spesifik laboratuvar bulgularının başında trombositopeni gelir. Hastalarda trombositopeniye bağlı olarak artmış Trombopoetin (TPO), MPV (ortalama trombosit hacmi; mean platelet volume) ve retiküle trombosit sayıları da görülebilmektedir (Raadsen ve ark., 2021).

PUUV ile enfekte hastalar üzerinde yapılan çalışma sonucunda $60 \times 10^9/L$ değerinin altındaki düşük trombosit sayılarının ciddi böbrek hasarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wang ve ark., 2013). Bu durum sıklıkla semptomların görüldüğü ilk hafta içerisinde oluşur ve bir hafta sonra normalleşme eğilimindedir (Rasche ve ark., 2004).

Trombositopeniye ek olarak hantavirüs enfeksiyonlarında yüksek hematokrit, sola kaymalı lökositoz, yüksek serum kreatinini, hematüri ve proteinüri gibi laboratuvar bulguları da eşlik edebilmektedir (Escutenaire ve ark., 2000; Kruger ve ark., 2015) Hastaneye başvuruda tespit edilen hematüri ve proteinüri birlikteliğinin PUUV ile enfekte vakalarda böbrek hasarının şiddetiyle ilişkili olabileceği saptanmıştır (Qutinen ve ark., 2017). Bunlara ek olarak prognoz tayini için önem arz eden laboratuvar bulguları artmış serum beyaz küre sayısı, kreatinin fosfokinaz (CPK), kan üre nitrojeni (BUN), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), protombin zamanı (PT), INR (international normalized ratio) ve D-dimer düzeyleri mortalite ile de ilişkilendirilmiştir (Kaya ve ark., 2010). Ayrıca bu hastalarda CRP

değerlerinde de yükseklik saptanabilir. Bir çalışmada mortal seyreden hasta gruplarında bu değerlerin sınır değerleri CRP: 13.4 mg/dL, beyaz küre: 16.000 mm³, trombosit: 30.000 mm³, CPK: 600 U/L, BUN: 47 mg/dL, aPTT: 36 s, PT: 19.7 s, INR: 1.2, D-dimer: 9.3 µg/mL şeklinde tespit edilmiştir (Kostakoğlu ve ark., 2012). Hantavirüs enfeksiyonlarında ayrıca prokalsitonin seviyesi de yüksek saptanabilmektedir (Jereb ve ark., 2011). 373 RSKA vakasının laboratuvar değerlerinin geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada ferritin ve kalsitonin hormonu prekürsörü olan prokalsitonin değerlerinin yüksek olduğu, özellikle ağır vakalarda belirgin olarak daha fazla yükseldiği ve mortalite ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur (Che ve ark., 2022). Hastaların büyük çoğunluğunda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yükselme eğilimindedir (Campos ve ark., 2009)

Yakın zamanlı çalışmalarda hantavirüs enfeksiyonları açısından prognostik olabilecek yeni biyobelirteçler üzerinde durulmuştur. PUUV ile enfekte hastalarda serum IL-6 seviyeleri ve aktive makrofajlar tarafından salgılanan immün düzenleyici bir enzim olan indotamin 2,3-dioksijenaz (IDO) seviyeleri yüksek saptanabilmektedir. Bu iki biyobelirtecin daha ağır klinik gidişat ve böbrek hasarı ile ilişkili olabileceği ortaya konmuştur. Bir akut faz proteini olan Pentraxin-3'ün de PUUV ile enfekte hastalarda serum seviyelerinin yüksek olabileceği ve bu yüksekliğin trombositopeni derecesiyle ve kompleman sistemi aktivasyonu ile bağlantılı olabileceği ortaya konmuştur (Qutinen ve ark., 2017).

2.9. Hantavirüs Enfeksiyon Tanısı

Hantavirüslerin akut enfeksiyon tanısında serolojik yöntemler ilk başvurulacak metod olarak değerlendirilmektedir. Akut enfeksiyon sırasında kanda viral RNA'nın saptanabilecek seviyelere ulaştığı viremi döneminin kısa sürmesi viral nükleik asitlerin tespitine yönelik moleküler yöntemlerin etkisini bu zamana kadar sınırlı tutmuştur. Bunun yanında hantavirüslere karşı gelişen antikorların hastalığın başlangıç aşamalarında dahi saptanabilir olması ve gerekli test altyapısına nispeten daha rahat ulaşılabilir olması akut hantavirüs enfeksiyonu tanısında serolojik yöntemleri ön plana çıkarmaktadır (Bi ve Roth, 2008). Hantavirüse karşı gelişen IgM ve IgG tipi antikorlar sıklıkla semptomların başlamasını takiben sırayla tespit edilebilir hale gelmektedir. IgM tipi antikorlar hastalığın akut fazı ve sonrasındaki 2-6 aylık süre içerisinde saptanabilirken, IgG tipi antikorlar pozitifleştikten sonra ömür boyu tespit edilebilmektedir (Koehler ve ark., 2022) Hantavirüs genomunun küçük (S), orta (M) ve büyük (L) segmentleri arasında en korunmuş segment

nükleokapsid proteinlerini kodlayan S segmenttir. Bu nedenle nükleokapsid proteinine karşı oluşan antikorlar serolojik testlerin öncelikli hedefini oluşturmaktadır (Öktem, 2010).

2.9.1. Serolojik Yöntemler

2.9.1.1. Enzim Bağlı İmmünojenik Yöntem (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; ELISA)

Temel prensibi, immün sistem hücreleri aracılığıyla üretilen antikorlar ve hastalığa dair antijenler arasındaki etkileşim olan bu serolojik yöntem dünya çapındaki laboratuvarlarda hastalıklarla alakalı biyobelirteçlerin tespiti için sıklıkla kullanılmaktadır. Klasik bir ELISA testinde katı bir plaka vardır ve bu plaka içerisinde antikor antijen bağlanması gerçekleştirilir ardından bu bağlanma substrat ve enzimler aracılığıyla sinyal üretilmesiyle ölçülebilir bir hale getirilir. Sinyal yoğunluğu aranan antikor yoğunluğuyla pozitif bir korelasyon gösterir bu sayede antikorun varlığı yanında konsantrasyonu da ortaya konulabilmektedir. ELISA yöntemi ile IgG, IgM, IgA, IgE tespiti mümkündür (Tabatabaei ve Ahmed, 2022).

Hantavirüse karşı gelişen antikorlar sıklıkla indirekt ELISA yöntemi ile tespit edilir. Bu yöntemde antijen kaplı kuyucukların olduğu bir plaka kullanılır. Antikorun aranacağı serum bu kuyucuklara inkübe edilir ve bu esnada antijen antikor bağlanması gerçekleşir. Ardından yıkama işlemi gerçekleştirilir. Ardından antijene bağlanmış antikoru tespit edebilmek için ona karşı enzimle konjuge sekonder bir antikor eklenir. İnkübasyon ve yıkama adımları tekrar edildikten sonra enzimle tepkimeye giren bir substrat eklenir ve reaksiyon sonucunda ortaya çıkan renk değişikliğinin optik dansitesi spektrofotometrik yöntemlerle ölçülür ve sonuçlar bunun üzerinden değerlendirilir (Hayrapetyan ve ark., 2023).

Erken antikor yanıtı için baskın antijenik hedef olan nükleokapsid proteini bu yöntemde kullanmak için en uygun ve en etkili proteindir (Sjölander ve Lundkvist, 1999). Hantavirüs enfeksiyon tanısı için kullanılan mevcut ELISA yöntemleri için %90'nın üstünde özgüllük ve duyarlılık oranları söz konusudur (Koehler ve ark., 2022).

Hantavirüs IgG ve IgM antikorları indirekt ELISA yöntemiyle tespit edilebilmektedir (Avšič-Županc ve ark., 2019).

Farklı hantavirüs serotipleri arasında çapraz reaksiyonlar olabilmektedir. Amerika kıtalarında görülen SNV ve ANDV arasında; Avrupa ve Asya kıtalarında görülen HTNV,

SEOV, DOBV arasında ve PUUV, TULV arasında çapraz reaksiyon olabilmektedir. Dolayısıyla Amerika kıtaları için SNV antijeni, Avrupa ve Asya kıtaları için ise HTNV ve PUUV antijenlerinin hedef alındığı serolojik yöntemler tercih edilmektedir.

Ayrıca ELISA yöntemleriyle tespit edilen nükleokapsid proteinine karşı gelişen antikorlar farklı hantavirüs serotiplerinin ayırımını sağlayacak nitelikte olmadığı için ELISA yöntemi ile hantavirüs serotipleme yapılması uygun bir yöntem değildir (Krüger ve ark., 2001).

2.9.1.2. İmmünofloresans Yöntemleri (Immunofluorescence Assay)

İmmünofloresan yöntemleri direkt veya indirekt şekilde olabilmektedir. Direkt yöntemler DFA (direkt floresan antikor) olarak kısaltılabilirler ve örnekte antijen tespit etmek için kullanılırlar. İndirekt yöntemler ise IFA (indirekt floresan antikor) olarak kısaltılabilirler ve hasta serumunda antikor saptamak amacıyla kullanılırlar (Us, 2016). IFA testi hantavirüs enfeksiyonlarının tanısında virüse karşı gelişen IgG ve IgM tipi antikorları tespit etmek için kullanılabilen bir diğer serolojik yöntemdir. Kısmen kolay uygulanabilir bir test olması nedeniyle Avrupa ve Asya kıtalarında kullanımı yaygındır. ELISA testindeki nedenlere benzer olarak IFA yöntemi de hantavirüslerin serotiplendirilmesinde kullanılamamaktadır (Bi ve Roth, 2008). Hantavirüs enfeksiyonları tanısında IFA yönteminde özgüllük ve duyarlılık sırayla %91 ve %98 olarak bildirilmiştir ve confirmasyon testi olarak Avrupa'da kullanılmaktadır (Engler ve ark., 2013).

IFA yönteminde IgG ve IgM antikorlarını ve titrelerini saptamak için florosein izotiyosiyanat (FITC) ile işaretlenmiş anti insan antikorları konjugat olarak kullanılır. Akut dönem tanısında IgM antikorlarına ek olarak düşük aviditeli IgG antikorları da araştırılabilmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde oluşan antikorların sıklıkla nükleokapsid proteinine karşı gelişmesi nedeniyle IFA testlerinde pozitif IgG paterni mikroskopik olarak granüllü paternde gözlenmekteyken, geçirilmiş hastalık durumunda baskın antikor tipleri virüsün zarf proteinlerine karşı geliştiği için bu dönemde mikroskopik görüntü diffüz paternde oluşmaktadır (Öktem, 2010).

2.9.1.3. Western Blot Yöntemi

Western Blot yönteminde bir mikroorganizmanın doğal antijenlerinin hepsi ilk olarak sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi (SDS-PAGE) sayesinde ayrıştırılır. Ayrışan antijenler bu işlemde sonra nitroselüloz membrana aktarılır. Bu

membran üzerine inkübe edilen hasta serumları araştırılan antikoru içeriyorsa enzimle işaretli anti insan antikorlarının yani konjugatın ve ardından substratın eklenmesiyle birlikte membran üzerinde koyu renkli bant meydana getirirler. 2 veya daha fazla koyu bant oluşumu antikor pozitifliğini göstermektedir ve bu yöntemde kalitatif sonuç elde edilmektedir (Us, 2016).

SDS-PAGE, proteinlerin ayrıştırılması ve saflaştırılması için tercih edilen temel biyokimyasal yöntemlerden biridir (Okumura ve ark., 2007). IFA ve WB yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hantavirüs enfeksiyon tanısında WB yönteminin IFA yönteminden daha spesifik olduğu tespit edilmiştir (Vilibic-Cavlek ve ark., 2021).

DOBV, HTNV, PUUV ve SEOV serotipleri için duyarlılık ve özgüllüğü sırayla %96 ve %100 olan ticari kitler mevcuttur (Koehler ve ark., 2022).

2.9.1.4. Strip İmmunoblot

Özellikle SNV nükleokapsid proteinine karşı gelişen antikorların belirlenmesine yönelik araştırmalarda sıklıkla, ticari bir kit olan strip immunoblot kullanılır. Bu yöntemde 4 ayrı SNV antijeni ve SEOV rekombinant nükleokapsid proteini içeren stripler kullanılmaktadır. Striplere araştırılan hasta serumu uygulanır ve eğer hastanın serumunda hastalığa özgü antikorlar varsa striplere bağlanır ardından bu bağlanan antikorlar HRP (horseradish peroxidase, bayırturpu peroksidaz) ile bağlı keçiden üretilen anti-insan ağır/hafif zincir antikoruyla saptanmaktadır (Hjelle ve ark., 1997; Botten ve ark., 2000; Bharadwaj ve ark., 2000). Strip immunoblot yönteminde westernblot yöntemine göre çok daha az saflaştırılmış rekombinant nükleokapsid proteini antijenine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca antijen poliakrilamid jelden elektroforez ile transfer yerine direkt nitroselüloz membran üzerine vakumlanmaktadır. Westernblot yöntemi ve RT-PCR yönteminin strip immünoblot yöntemiyle karşılaştırıldığı bir çalışmada; strip immünoblot yöntemi diğer iki yöntemle de korele sonuçlar vermiştir (Yee ve ark., 2003).

2.9.1.5. Fokus Redüksiyon Nötralizasyon Testi (Focus Reduction Neutralization Test; FRNT)

Nötralizasyon; mikroorganizmaların özgül antikorlar aracılığıyla etkisiz hale getirilmesi olayıdır. Nötralizasyon testlerinde bu etkiyi ortaya çıkartan nötralizan antikorların saptanması hedeflenmektedir. Viral nötralizasyon testleri arasında en bilinen yöntemlerden biri de plak redüksiyon nötralizasyon testidir. Test uygulamasında nötralizan

antikor varlığında virüsün hücreyi enfekte etmesi önlenmiş olur ve hücre kültürlerinde sitopatik etki oluşmaz veya azalır (Us, 2016). Plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) hantavirüs tanısında altın standart serolojik yöntem olarak kabul görmektedir. Ayrıca hantavirüs serotiplendirmesi için de uygulanabilir (Lee ve ark., 1985). Bu testler biyogüvenlik düzeyi 3 laboratuvarlarda yapılabilmektedir ve bu durum ciddi bir kısıtlayıcıdır (Bi ve ark., 2008).

Hantavirüsler plak redüksiyon nötralizasyon testinde bazen hücre monolayerlarında tutarlı plak oluşumu sağlayamadıkları için plak redüksiyon nötralizasyon testine alternatif bir nötralizasyon testi olarak FRNT geliştirilmiştir (Bharadwaj ve ark., 2000).

2.9.1.6. Diğer Serolojik Yöntemler

Hızlı tanıda faydası olabilecek spesifik tek antijen veya kombine antijenlerle hazırlanan 5 dakikada sonuç verebilecek immünokromatografik IgM antikor testleri de geliştirilmiştir (Hujakka ve ark., 2003). Hasta başında uygulanabilecek bu yöntemin özellikle PUUV enfeksiyonlarında özgüllük ve duyarlılıklarının yüksek olduğu bildirilmiştir (Öktem, 2010). Hantavirüs enfeksiyon tanısında kullanılan bir diğer serolojik yöntem ise IgM yakalayan ELISA (IgM antibody-capture ELISA; MAC-ELISA) yöntemidir. Hantavirüsün endemik olduğu dolayısıyla IgG prevalansının yüksek olduğu yerlerde tercih edilebilir bir yöntemdir ve IFA ve ELISA yöntemlerinden daha duyarlı bulunmuştur ve hızlı tanıya olanak sağladığı için tercih edilebilecek bir yöntemdir (Kallio-Kokko ve ark., 1998).

2.9.2. Moleküler Yöntemler

Moleküler yöntemler araştırılan mikroorganizmaya ait nükleik asit tespit edilmesi ile ortaya konulmasını sağlayan yöntemlerdir. Nükleik asitlerin çoğaltılmasında sıklıkla uygulanan yöntem polimeraz zincir reaksiyonudur (Polymerase Chain Reaction; PCR). Hantavirüsler de olduğu gibi araştırılan nükleik asit RNA ise PCR öncesi ek bir adım olarak ters transkriptaz enzimiyle mikroorganizmanın RNA'sı DNA'ya dönüştürülür ve işlemlere o şekilde devam edilir. Bu şekilde uygulanan yöntem ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (reverse transcriptase polymerase chain reaction; RT-PCR) olarak ifade edilir (Altındış, 2013).

Moleküler yöntemler ile hantavirüse ait genom hastaların kan, tükürük, BAL sıvıları ve doku örneklerinden saptanabilmektedir. Ayrıca ölüm sonrası tanı ve organ tutulumlarını

göstermek için de kullanılabilirler. Ancak hastalarda akut enfeksiyon sırasında viremik faz erken dönem ile sınırlıdır ve kısa süreli olmaktadır, bu durum moleküler yöntemlerle teşhiste yalancı negatif sonuçlara neden olabilecektir. Ancak hızlı sonuç verebilmeleri ve hantavirüs serotiplendirmesini de yapabildikleri için moleküler yöntemler yine de tercih edilebilmektedir. RT-PCR için duyarlılık %92-98 arasında değişmekteyken özgüllük %80-98 arasındadır (Koehler ve ark., 2022).

2.10. Tedavi

Hantavirüs enfeksiyonları tedavisinde halihazırda kullanılmakta olan spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin ana unsuru destekleyici bakım sağlamaktır. Hastalığın gidişatı akut bir şekilde kötüleşebileceği için hastaların yoğun bakım ünitelerine erken alınması ve yakın takibi önemlidir (Akram ve ark., 2023).

RSKA tablosunun tedavi stratejilerinde klinik semptomların, sıvı elektrolit dengesinin, idrar çıkışının ve tansiyonun yakından izlenmesi kritik öneme sahiptir. Gerekli durumlarda analjezik ilaçlar, intravenöz sıvı replasmanı, elektrolit dengesinin sağlanması, hipoksi durumunda oksijenizasyonun sağlanması destekleyici tedavi içinde yer almaktadır. PUUV ile enfekte hastalarda %5, DOBV ile enfekte hastalarda %15 oranında diyaliz ihtiyacı gelişebilmektedir. Ağır böbrek yetmezliği durumunda hastalara renal replasman tedavisi, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişmesi durumunda mekanik ventilasyon uygulanabilir. Hipotansiyon ve şok durumlarında sıvı tedavisiyle birlikte vazoaktif ilaç tedavisi gerekebilmektedir.

HKPS tablosuna sahip olan hastaların seyri daha tanı konulamadan hızla şok ve ölüme ilerleyebileceğinden, HKPS şüphesi durumunda tanı konulmasını beklemeden hastaların yoğun bakım ünitesi ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) imkanı olan bir sağlık kuruluşuna sevk edilmesi gerekmektedir. Klinik şüphe bu durumda karar vermek için kritik önem taşımaktadır (Vial ve ark., 2023). Bir araştırmada 25 hastada ECMO tedavisiyle %80 sağkalım olduğu bildirilmiştir (Wernly ve ark., 2011). Şiddetli trombositopeni ve DİK geliştiği zamanlarda gerekli görüldüğü takdirde trombosit transfüzyonu, taze donmuş plazma tedaviye eklenebilir (Linderholm ve Elgh, 2001; Avšič-Županc ve ark., 2019).

Ribavirin hantavirüs replikasyonunu engelleyebildiği için Çin'de RSKA tedavisinde kullanılmaktadır. Çin'de 1985-1987 yılları arasında yapılan bir araştırmada 242 RSKA

hastasında intravenöz ribavirin (yükleme dozu: 33 mg/kg, ilk dört gün 16 mg/kg altı saatte bir, sonraki üç gün 8 mg/kg sekiz saatte bir dozu ile) ve plasebo karşılaştırması sonucunda ribavirin tedavisinin RSKA tedavisinde oligürük faza girmeyi ve hemoraji riskini ciddi anlamda azalttığı buna ek olarak da hastalığın ilk 7 günü içinde başladığı takdirde mortaliteyi 7 kat kadar azalttığı gösterilmiştir (Huggins ve ark., 1991).

Kore’de yapılan bir çalışmada intavenöz ribavirin tedavisinin benzer şekilde oligüri gelişimini ve böbrek hasarını azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Rusnak ve ark., 2009).

Bunların yanı sıra, bir Rus çalışmasında, ribavirin tedavisinin PUUV ile enfekte olan hastalarda koruyucu etkisi olmadığı, hatta anemi, döküntü, hiperbilirubinemi ve sinüs bradikardisi gibi yan etkileri anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir (Malinin ve ark., 2017).

HKPS tablosu için de Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada intravenöz ribavirin tedavisinin hayatta kalma açısından bir faydası olmadığı gösterilmiştir (Mertz ve ark., 2004).

Favipiravir pirazin türevi bir antiviral ilaçtır. Bunyavirüslere ve arenavirüslere karşı antiviral etkisi in vitro olarak değerlendirilmiştir. Favipiravir, SNV/hamster enfeksiyon modelinde denendiği çalışmada günde iki 100 mg/kg oral favipiravir dozunun, kanda SNV RNA ve akciğerlerde SNV antijen düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada benzer favipiravir uygulamasının kanda ANDV RNA düzeyini ve akciğerde ANDV RNA düzeyini azalttığı ortaya konulmuştur ancak viremi başladıktan sonra uygulanan gecikmiş favipiravir tedavisinin koruyucu olmayabileceği de ANDV hamster modelinde gösterilmiştir (Gowen ve ark., 2007; Safronetz ve ark., 2013).

RSKA ve HKPS tablolarının temelinde artmış immün yanıtın yer alabileceği hipotezinden yola çıkılarak ağır HKPS oluşumunun engellenmesi amaçlı akut dönemde steroid tedavisi uygulanmıştır. ANDV enfeksiyonu olan hastalar ile yapılan bir çalışmada hastaneye yatış ile aynı zamanlı yüksek doz metilprednizolon kullanımının yararının olmadığı gösterilmiştir ve önerilmemektedir. Bu durumun; HKPS tablosunda altta yatabilecek immün etkilerin hastaların semptomları görülmeye başladıktan sonra steroidin etkili olabilmesi için geç kalınabileceğine bağlı olabileceği düşünülmüştür (Vial ve ark., 2013).

2023 yılında yayınlanan bir vaka raporunda hantavirüs enfeksiyonuna bağlı tübülointerstisyel nefrit gelişen 10 yaşında bir çocuk hastanın kortikosteroid tedavisiyle diyalize ihtiyaç duymadan iyileştiği gösterilmiştir (Matthys ve ark., 2023).

Metilprednizolon tedavisi uygulanan biri ARDS gelişmiş HKPS hastası diğeri RSKA ve HKPS tablolarına aynı anda sahip olan iki hastanın steroid tedavisini takiben radyolojik akciğer görüntülemelerinde rezolüsyon gerçekleşmiştir, klinik ve biyokimyasal olarak düzelmeler gösteren iki hasta da iyileşmiştir. Hantavirüs enfeksiyonlarında steroid tedavisinin etkilerini daha iyi ortaya koymak için daha çok sayıda ve ileri çalışmaya ihtiyaç vardır (Rupasinghe ve ark., 2021).

Öncesinde de bahsettiğimiz üzere hantavirüs enfeksiyonlarının temel unsurlarından biri de vasküler geçirgenlikteki artıştır ve bu duruma yol açabilen mekanizmalardan biri de artan Bradikinin seviyesidir, Bradikinin vasküler geçirgenlikte artışa neden olmaktadır. Bu mekanizmadan yola çıkarak hantavirüs enfeksiyonlarında bir tedavi seçeneği olarak Bradikinin tip 2 reseptör antagonisti olan İkatibant denenmektedir. Splenektomili PUUV ile enfekte ciddi kliniğe sahip bir hastanın tedavisinde tek doz İkatibant uygulanmıştır ve takip eden 24 saatte hastanın durumu stabilleşmiştir ve hasta tam bir iyileşme göstermiştir (Vaheri ve ark., 2014).

Hantavirüs enfeksiyonlarında vasküler geçirgenlikte artışın bir diğer nedeni olan artmış VEGF ekspresyonuna bağlı Vandetanib bir tedavi seçeneği olarak gündeme gelmiştir. Vandetanib VEGF reseptörü 2'yi hedef alan bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve ANDV ile enfekte hamsterlar üzerinde yapılan bir çalışmada mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Brocato ve Hooper, 2019). VEGF'i ve VEGF'in reseptörü ile olan etkileşimini etkileyen vandetanib ve aflibercept gibi ilaçların hantavirüs enfeksiyonları açısından ileride daha çok çalışılması faydalı olabilecektir (Manigold ve Vial, 2014).

Monoklonal antikorlarla tedavi açısından yapılan bir çalışmada ANDV enfeksiyonu geçirip iyileşen ve yüksek seviyelerde nötralizan antikor saptanan bir hastadan sağlanan iki farklı monoklonal antikor ANDV ile enfekte Suriye hamster modelleri üzerinde denenmiştir ve mortaliteyi önlemiştir. Dolayısıyla monoklonal antikorlar ile immünoterapinin enfekte hastalarda bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (Garrido ve ark., 2019).

Şili'de yapılan bir çalışmada nötralizan antikorlar ile tedavi edilen hastalardaki vaka ölüm oranları başka çalışmalarda nötralizan antikor tedavisi almamış hastalardaki vaka ölüm oranlarından daha düşük tespit edilmiştir (Vial ve ark., 2015).

Nihai olarak, hantavirüslerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde; hızlı tanı, ardından hızlı bir şekilde 3. basamak bir sağlık kuruluşuna hastanın nakli ve kapsamlı bir destek tedavisi ana hedeflerdir (Bi ve Roth, 2008).

2.11. Korunma

2.11.1. Genel Korunma Önerileri

2019'da irdelendiği üzere, henüz Avrupa ve Amerika'da onaylanmış hantavirüs aşısı veya hantavirüse karşı etkili bir tedavi mevcut değildir (Brocato ve Hooper, 2019). Bu durum hantavirüs enfeksiyonları ile mücadelede korunmanın önemini daha fazla artırmaktadır.

Hantavirüslerden korunmanın en önemli noktası kemirgenler ve kemirgenlerin çıkartıları ile temasın engellenmesidir. Bulaş sıklıkla inhalasyonla olmaktadır ve bahçe, orman gibi doğal bölgeler bulaş için riskli alanlardır. Depo, ambar ve kiler benzeri yerlerde kemirgenler bulunabileceği göz önünde bulundurulmalı ve bu yerlerin kemirgenler tarafından kullanılması engellenmelidir. Bunlara ek olarak yiyeceklerin kemirgenlerden korunaklı ve uygun şartlarda muhafaza edilmesi, insan yaşamının olduğu yerlere kemirgenlerin girişinin engellenmesi gereklidir (Altun ve ark., 2011).

Bazı meslek grupları hantavirüs enfeksiyonları için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir. Orman çalışanları, at çiftliği çalışanları, avcılar, çiftçiler, memeli hayvan uzmanları ve askeriye çalışanları bu gruplar arasındadır (Niklasson ve ark., 1992; Zöllner ve ark., 1995; Vapalahti ve ark., 1999; Lundkvist ve ark., 2000).

Belçika'da yapılan bir çalışmada yakacak odun kesmek, kemirgen yakalamak ve yorucu efor sarf etmek hantavirüs enfeksiyonu açısından riskli bulunmuştur (Van Loock ve ark., 1999).

Amerika'da yapılan bir çalışmada ise ev içi temizliğin, tarımsal aktivitelerin (elle saban sürme gibi), yem depolarını ve hayvanların barındığı yerleri temizlemenin ve evde kemirgen sayısında artış olmasının HKPS için risk oluşturabileceği gösterilmiştir (Zeitz ve ark., 1995).

Kemirgenlerin eve girişini önlemek açısından evde kemirgenler için gıda kaynağı olabilecek şeylerin açıkta bulundurulmaması, eve girişlerinin engellenmesi ayrıca ev dışında da yakın yerlerde gıda kaynaklarını ve yuva yerlerini yok etmek faydalı olacaktır. Kemirgenlerin girmiş olabileceği yerleri temizlerken uygun kişisel koruyucu ekipman kullanımına, bölgenin temizlikten önce iyice havalandırılmış olmasına dikkat edilmelidir. Kemirgenler için tuzak kurmak da önerilmektedir. Ancak tuzakla yakalanmış kemirgenlerle temastan kaçınılmalı gerekli maske, eldiven kullanımına dikkat edilmelidir (Mertz ve ark., 1998).

Ayrıca temizlik yapılırken hantavirüslerin ne kadar sürede bulaştırıcı olduklarına dikkat edilmelidir. Veriler çok yeterli olmasa PUUV'un oda sıcaklığında nemli yerlerde 5 gün kuru yerlerde ise 24 saat; HTNV'nin ise nemli yerlerde 20°C'de 8 gün, 37°C'de ise 9 güne kadar hayatta kaldığı gösterilmiştir (Hardestam ve ark., 2007; Brocato ve Hooper, 2019).

2.11.2. Aşılama

Hantavirüs enfeksiyonlarından korunma için bir diğer strateji de aşılama. Hantavirüslere karşı koruyuculuk gösteren antikorlar zarf glikoproteinleri olan Gn ve Gc'ye karşı gelişen nötralizan antikorlardır (Schmaljohn, 2009).

Avrupa ve Amerika'da henüz onaylanmış bir aşı olmamasına karşılık Çin ve Kore'de uygulanmakta olan hantavirüs aşıları mevcuttur. Çin'de uygulanmakta olan bivalan HTNV/SEOV aşısının üç dozunun ardından 33. ayda aşı uygulanan kişilerin %90'ında nötralizan antikor titreleri saptanmıştır (Zhang ve ark., 2010; Li ve ark., 2017).

Kore'de kullanımda olan inaktive Hantavax® aşısı uygulamadan 30 gün sonra %97 antikor oluşumu sağlamıştır ancak uygulamadan bir yıl sonra bu oran %50'lere düşmektedir (Cho ve Howard, 1999).

Hantavax® aşısının RSKA tablosunda şiddeti anlamlı bir şekilde azaltmadığı ancak uygulanan bölgelerdeki RSKA sayısında azalmaya etkili olmuş olabileceği gösterilmiştir (Schmaljohn ve Hjelle, 1997; Yi ve ark., 2018).

Ayrıca geliştirilmekte olan farklı stratejilerle ilerletilen aşı çalışmaları mevcuttur. Hantavirüslere karşı koruyucu olabilecek virüs benzeri parçacık (Virus-Like Particles; VLP) aşıları, rekombinant protein aşıları, virüs vektörlü rekombinant aşılar, nükleik asit bazlı moleküler temelli aşılar geliştirilmeye çalışılmaktadır (Brocato ve Hooper, 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Bilgileri

Çalışmamız 28.04.2023 tarihinde Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nca değerlendirip 2023/4303 karar numarası ile etik kurul onayını almıştır.

3.2. Hasta Popülasyonu ve Numunelerin Toplanması

Konya iline ait ilçeler çalışmanın evreni olarak belirlenmiştir. Adresi Konya ilinin kırsal ve kentsel bölgelerindeki ilçeler veya köyler olarak belirtilen hastalardan gelen serum örnekleri kullanılmıştır. Bu hastalardan rutin tetkik amacıyla Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen kan numunelerinden, gerekli çalışmalar tamamlandıktan sonra, artan serumlar rastgele seçilerek toplanmıştır.

Örnek toplama işlemleri Mayıs-Haziran 2023 tarihi içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane bilgi işlem sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır. Çalışmamıza adresi Konya ilinin kentsel bölgelerinde olan 136 hasta ve adresi Konya ilinin kırsal bölgelerinde olan 137 hasta dahil edilmiştir.

3.3. Numunelerin Hazırlığı ve Saklanması

Laboratuvarımıza rutin tanı amacıyla gönderilen tam kan örneklerinden; 4100 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir ve serumlar öncelikle istemi yapılan çalışmalar için kullanılmıştır. Çalışmalar neticesinde artan serumlardan 0,5 ml mikrotüplere aktarılmıştır. Çalışmanın yapılacağı zamana kadar saklamak amacıyla -80°C'de muhafaza edilmiştir.

3.4. Çalışma Yöntemi

Çalışmamızda serum örneklerinde Hantavirüs IgG tipi antikorlar Enzim Bağlı İmmünolojik Yöntem (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay; ELISA) ile araştırılmıştır. Bu tez çalışmasında Anti-Hanta Virus Pool 1 "Eurasia" ELISA (IgG) test kiti (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanılmıştır ve tüm işlem basamakları üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

3.5. Çalışmada Kullanılan Kit ve İçeriği

Kit içeriğinde kuyucukları Hantavirüs HTNV, DOBV ve PUUV serotiplerine ait rekombinant nükleokapsit antijenlerle kaplı olan mikrokuyucuklu plak vardır. Kitler temin edildikten sonra çalışma gününe kadar üretici firmanın önerileri doğrultusunda 2-8°C sıcaklıktaki bir buzdolabında saklanmıştır.

Kit içeriği;

1. Antijenlerle kaplı mikrokuyucuklu plak (12x8 kuyucuk, kullanıma hazır)
2. Kalibratör 1 (200 RU/ml , IgG, insan, 2 ml, kullanıma hazır)
3. Kalibratör 2 (20 RU/ml , IgG, insan, 2 ml, kullanıma hazır)
4. Kalibratör 3 (2 RU/ml , IgG, insan, 2 ml, kullanıma hazır)
5. Pozitif kontrol (IgG, insan, 2 ml, kullanıma hazır)
6. Negatif kontrol (IgG, insan, 2 ml, kullanıma hazır)
7. Enzim konjugat (peroksidaz işaretli anti-insan IgG, 12 ml, kullanıma hazır)
8. Örnek tamponu (100 ml, kullanıma hazır)
9. Yıkama tamponu (100 ml, 10 kat konsantre)
10. Kromojen/substrat solüsyonu (12 ml, tetrametilbenzidin/H₂O₂, kullanıma hazır)
11. Durdurma solüsyonu (12 ml, 0.5 M sülfirik asit, kullanıma hazır)
12. Koruyucu folyo (2 adet)
13. Kalite kontrol sertifikası (1 protokol)
14. Test talimatı (1 kitapçık)

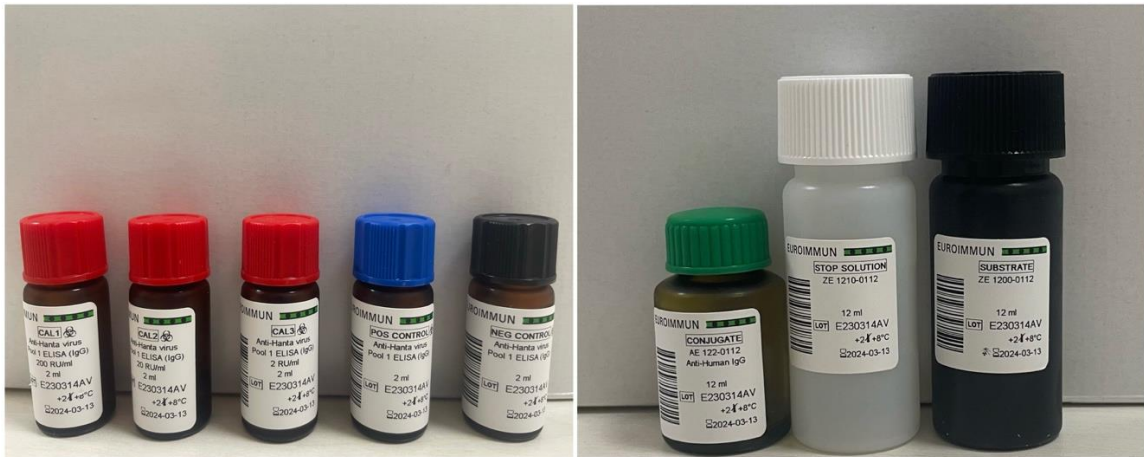
Kit içeriğinde olmayan ancak çalışma gerçekleştirilirken kullanılan malzemeler ve cihazlar;

1. 10 µl hacim ayarlı mikropipet
2. 100 µl hacim ayarlı mikropipet
3. 1000 µl hacim ayarlı mikropipet
4. 8 kanallı hacim ayarlı mikropipet

5. Tek kullanımlık pipet ucu
6. 1.5 ml mikrotüpler
7. Distile su
8. Vorteks cihazı
9. Otomatik ELISA yıkama cihazı
10. 37°C'ye ayarlı inkübatör
11. Spektrofotometrik ELISA plak okuyucusu



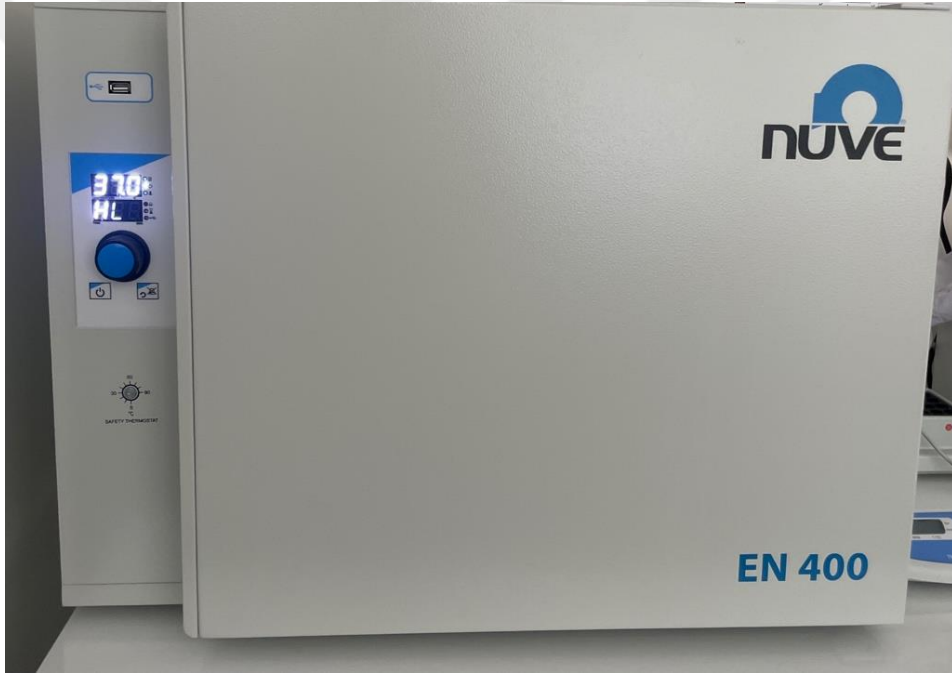
Şekil 3.1. ELISA kit içeriği



Şekil 3.2. Sırası ile Kalibratör 1, Kalibratör 2, Kalibratör 3, Pozitif kontrol, Negatif kontrol, Enzim/Konjugat, durdurma solüsyonu, Kromojen/substrat solüsyon



Şekil 3.3. ELISA çalışması sırasında kullanılan cihazlar. Sol: Otomatik ELISA yıkama cihazı, sağ: vorteks cihazı.



Şekil 3.4. ELISA çalışması sırasında kullanılan 37°C'ye ayarlı inkübatör.

3.6. Çalışma Basamakları

İnkübatör 37°C'ye ayarlandı.

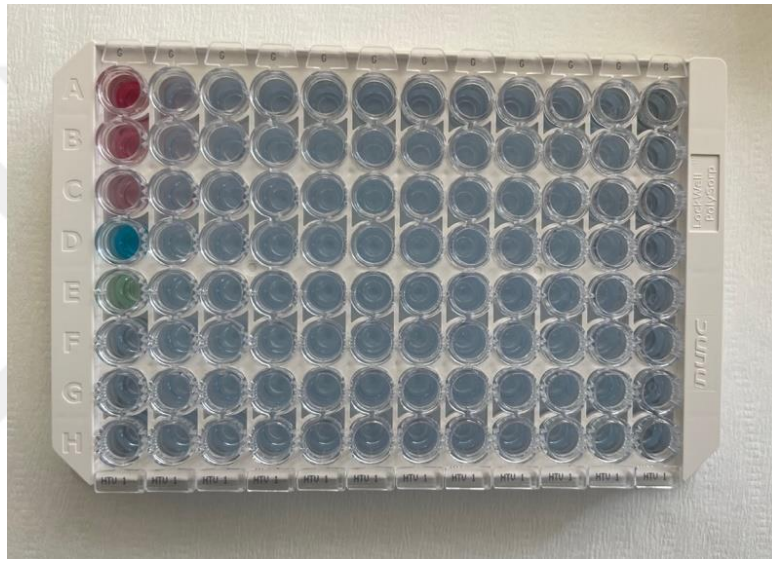
Kit içeriğindeki tüm malzemeler ve hasta serumları çalışmaya başlamadan yarım saat öncesinde oda sıcaklığına getirildi. Konsantre yıkama solüsyonunun 60 ml'si 540 ml distile su ile 1/10 oranında olacak şekilde seyreltildi.

Mikrotüplere 1 ml örnek tamponu koyulduktan sonra 10 µl hasta serumları eklenerek 1/101 oranında seyreltildi ve ardından vorteks cihazı aracılığıyla karıştırıldı.

Kullanıma hazır olan pozitif kontrol, negatif kontrol, kalibratör 1, 2 ve 3 karıştırıldı. Kantitatif ölçüm yapabilmek amacıyla üç kalibratör de işleme dahil edildi.

1. Adım: Örnek İnkübasyonu

İlk üç kuyucuğa sırayla kalibratör 1, 2 ve 3'ten 100'er µl eklendi. 4. kuyucuğa 100 µl pozitif kontrol, 5. kuyucuğa 100 µl negatif kontrol eklendi. Ardından sırayla 6. kuyucuktan son kuyucuğa kadar dilüe edilmiş hasta serumlarından 100'er µl her bir kuyucuğa eklendi. Serum eklenmesi de bittikten sonra mikrokuyucuklu plak koruyucu folyo ile kapatılarak 37°C'ye ayarlanmış inkübatöre yerleştirildi ve 60 dakika boyunca inkübe edildi.



Şekil 3.5. İlk inkübasyon aşamasına ait mikrokuyucuklu plak görüntüsü. Sırası ile ilk üç kuyucuk kalibratörler, sonraki 4. kuyucuk pozitif kontrol, 5. Kuyucuk negatif kontrol ve devamındaki kuyucuklar dilüe edilmiş serum örneklerine aittir.

2. Adım: Örnek İnkübasyonu Sonrası Yıkama

İnkübatörden çıkarılan plak üstündeki koruyucu folyo çıkartıldı ve otomatik ELISA yıkayıcısına yerleştirildi. Kuyucuklar 450 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile cihaz tarafından 3 kez yıkandı. Yıkama işlemi sonrasında plak aşağı bakacak şekilde emici bir kağıda hafifçe vuruldu ve kuyucuklar içinde kalmış olabilecek rezidü sıvıdan arındırıldı.

3. Adım: Konjugat İnkübasyonu

Enzim konjugat iyice karıştırıldı. 100'er µl enzim konjugat (peroksidaz işaretli anti insan IgG) tüm kuyucuklara eklendi. Koruyucu folyo ile kapatılan plak oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona alındı.

4. Adım: Konjugat İnkübasyonu Sonrası Yıkama

Oda sıcaklığındaki inkübasyonu tamamlanan plak üzerindeki koruyucu folyo çıkartıldı ve otomatik ELISA yıkayıcısına yerleştirildi. Bir önceki yıkama işleminde olduğu gibi kuyucuklar 450 µl seyreltilmiş yıkama tamponu ile cihaz tarafından 3 kez yıkandı. Yıkama işlemi sonrasında plak aşağı bakacak şekilde emici bir kağıda hafifçe vuruldu ve kuyucuklar içinde kalmış olabilecek rezidü sıvıdan arındırıldı.

5. Adım: Substrat İnkübasyonu

Kromojen/substrat solüsyonunun rengi kontrol edildi, şeffaf olduğu görüldü. Plak üzerindeki kuyucukların her birine 100 µl kromojen/substrat solüsyonu eklendi. Plak oda sıcaklığında ve karanlık bir alanda 15 dakika boyunca inkübasyona alındı.

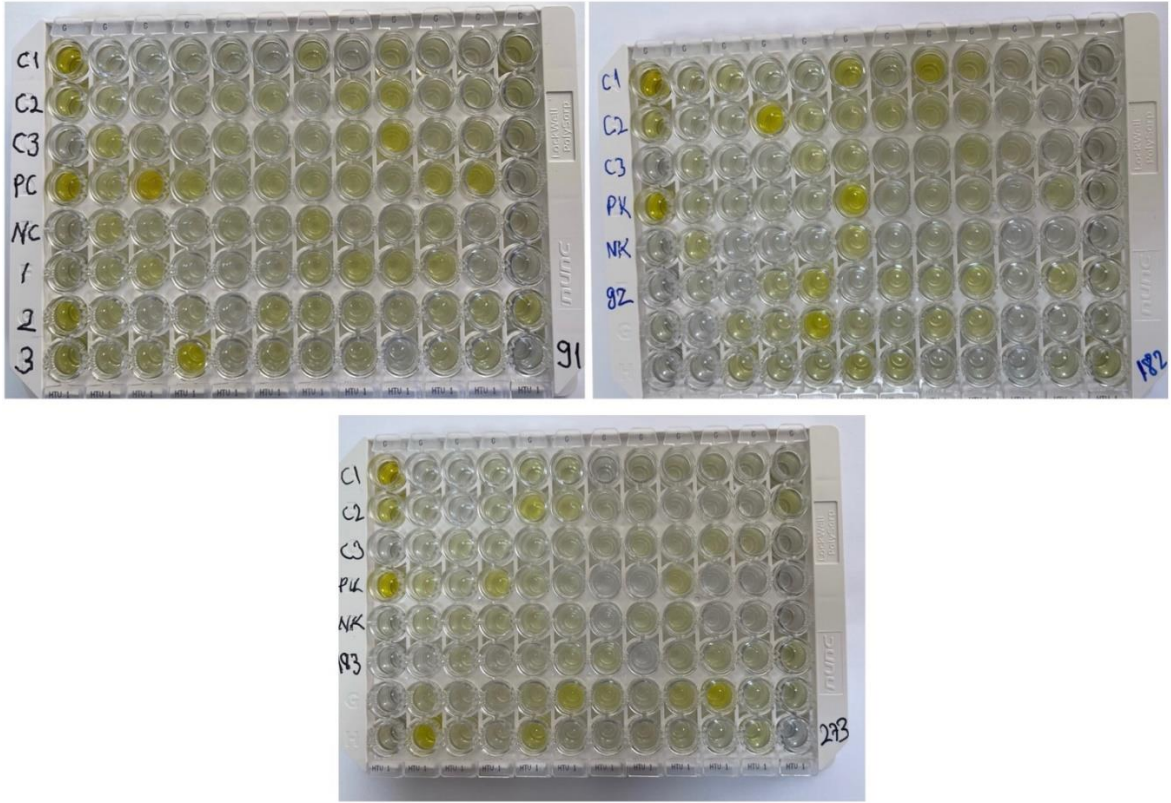
6. Adım: Durdurma

İnkübasyon tamamlandıktan sonra plak üzerindeki tüm kuyucuklara kromojen/substrat solüsyonunun eklenme sırası ve hızıyla aynı olacak şekilde 100'er µl durdurma solüsyonu eklendi.

7. Adım: Ölçüm

Ölçüm öncesi solüsyonun homojen dağılımını sağlamak amacıyla plak dikkatlice hafif bir şekilde çalkalandı. Durdurma solüsyonu eklendikten hemen sonra plak spektrofotometrik ELISA plak okuyucusuna yerleştirildi ve 450 nm dalga boyunda ölçüm gerçekleştirildi. Tüm okuma işlemi 30 dakika içerisinde tamamlandı. Numunelere ait optik dansite sonuçları üretici firma önerileri doğrultusunda kantitatif olarak değerlendirildi.

Firma önerilerine göre 16 RU/ml değerinin altında kalan örnekler negatif, 16 ve 16 RU/ml değerinin üstünde olup 22 RU/ml değerinin altında kalan örnekler borderline, 22 ve 22 RU/ml değerinin üstündeki örnekler ise pozitif olarak değerlendirilmiştir (Cut-off: 20 RU/ml).



Şekil 3.6. Çalışma sonucunda mikrokuyucuklu plakların görüntüsü.

3.7. Verilerin Analizi

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare(χ^2) testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen serum örneklerinden toplam 273 örnek çalışmaya dahil edilmiştir. 273 hastanın 136'sının (%50,2) adresleri Konya ilinde kentsel bölgede, 137'sinin (%49,8) adresi ise Konya ilinde kırsal bölgede tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların adres durumlarına göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Kırsal	137	50,2
Kent	136	49,8
TOPLAM	273	100

Kırsal bölgelerden toplam 25 ilçeden hasta örnekleri bulunmaktayken, kentsel bölgeden toplam 7 ilçeden hasta örnekleri bulunmaktadır. Kentsel bölgelerden en çok hasta numunesi %41,2 ile Selçuklu ilçesinden, kırsal bölgelerden en çok hasta numunesi %9,5 ile Çumra, Ilgın ve Meram ilçelerindedir. İlçe dağılımlarına ait tablolar eklenmiştir (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Kırsal bölgelerden numune dahil edilen ilçeler

	Sayı	Yüzde (%)
Ahırlı	1	0,7
Akören	2	1,5
Akşehir	2	1,5
Altınekin	7	5,1
Beyşehir	9	6,6
Bozkır	6	4,4
Cihanbeyli	7	5,1
Çumra	13	9,5
Derbent	7	5,1
Derebucak	3	2,2
Doğanhisar	2	1,5
Ereğli	4	2,9
Güneysınır	1	0,7
Hadım	7	5,1
Halkapınar	1	0,7
Hüyük	5	3,6
Ilgın	13	9,5
Kadınhanı	2	1,5

	Sayı	Yüzde (%)
Karapınar	4	2,9
Karatay	9	6,6
Kulu	3	2,2
Meram	13	9,5
Sarayönü	1	0,7
Selçuklu	6	4,4
Seydişehir	9	6,6
TOPLAM	137	100

Tablo 4.3. Kentsel bölgelerden numune dahil edilen ilçeler

	Sayı	Yüzde (%)
Beyşehir	5	3,7
Ereğli	2	1,5
Kadınhanı	1	0,7
Karatay	29	21,3
Meram	41	30,1
Selçuklu	56	41,2
Seydişehir	2	1,5
Toplam	136	100

Çalışma içerisinde değerlendirilen 273 örneğin 136'sı (%49,8) kadın hastalara, 137'si (%50,2) erkek hastalara ait idi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların cinsiyetlerine göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	136	49,8
Erkek	137	50,2
TOPLAM	273	100

Hastaların yaşları 2 yaş ile 92 yaş arasında değişmekteydi. Yaşların ortanca değeri 57,00, 1. çeyrekliği 32,00 ve 3. çeyrekliği 68,00 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastalara ait yaş istatistikleri

Ortanca	57,00
En Düşük Değer	2
En Yüksek Değer	92
1. Çeyreklik	32,00
2. Çeyreklik	57,00
3. Çeyreklik	68,00

ELISA yöntemi ile çalışılan 273 serum örneğinin 13'ünde (%4,8) Hantavirüs IgG antikoru pozitif saptanmıştır. 20 RU/ml cut-off değerinin altında kalan borderline değerler negatif kabul edilmiştir. 260 serum örneği (%95,2) Hantavirüs IgG açısından negatif olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların sonuçlara göre dağılımı

	Sayı	Yüzde (%)
Hantavirüs IgG pozitif	13	4,8
Hantavirüs IgG negatif	260	95,2
TOPLAM	273	100

Antikor tespiti yapılan örnekler ilçelere göre incelendiğinde yalnızca 8 ilçeden (Akşehir, Beyşehir, Cihanbeyli, Çumra, Hadim, Karatay, Meram ve Selçuklu) elde edilen örnekte antikor tespit edilmiştir. En yüksek pozitiflik oranına sahip ilçe %30,8 ile Meram ilçesidir. İkinci en yüksek pozitiflik oranına sahip ilçe ise %23,1 ile Karatay ilçesidir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Pozitif numunelerin saptandığı ilçeler ve pozitif numune sayıları

	Sayı	Yüzde (%)
Akşehir	1	7,7
Beyşehir	1	7,7
Cihanbeyli	1	7,7
Çumra	1	7,7
Hadim	1	7,7
Karatay	3	23,1
Meram	4	30,8
Selçuklu	1	7,7
TOPLAM	13	100

13 pozitif örneğe sahip hastaların 7'sinin adresi kentsel bölgedeyken, 6'sının adresinin kırsal bölgede olduğu görülmüştür. Sonuçların yerleşim adreslerine göre

istatistiksel değerlendirmesinde sonuç ile yerleşim adresleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,766). (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Pozitif/negatif sonuçların yerleşim adreslerine göre dağılımı

	Hantavirüs IgG Negatif	Hantavirüs IgG Pozitif	TOPLAM
Kırsal	131 (%50,4)	6 (%46,2)	137 (%50,2)
Kent	129 (%49,6)	7 (%53,8)	136 (%49,8)
TOPLAM	260 (%100)	13 (%100)	273 (%100)

Antikor tespiti yapılan örneklerin elde edildiği hastaların yaşları 18 ile 83 yaş arasında değişmektedir. Yaşların ortanca değeri 64,00, 1. eyrekliği 39,50 ve 3. eyrekliği 74,50 olarak saptanmıştır. Antikor tespiti yapılamayan örneklerin elde edildiği hastaların yaşları 2 ile 92 yaş arasında değişirken, yaşların ortanca değeri 55,00, 1. eyrekliği 31,25 ve 3. eyrekliği 67,75 olarak saptanmıştır. Antikor tespiti yapılan ve yapılamayan kişiler arasında yaş ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,187). (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Antikor belirlenen bireylere ait yaş istatistikleri

Ortanca	64,00
En Düşük Değer	18,00
En Yüksek Değer	83,00
1. Çeyreklik	39,50
2. Çeyreklik	64,00
3. Çeyreklik	74,50

Tablo 4.10. Antikor belirlenemeyen bireylere ait yaş istatistikleri

Ortanca	55,00
En Düşük Değer	2,00
En Yüksek Değer	92,00
1. Çeyreklik	31,25
2. Çeyreklik	55,00
3. Çeyreklik	67,75

Hantavirüs IgG pozitif numunelere sahip hastalarda en yüksek pozitiflik oranı %46,2 ile 65 yaş ve üzeri grupta bulundu. 41-64 yaş arası grup ve 18-40 yaş arası grupta pozitiflik oranları sırası ile %30,8 ve %23,1 olarak bulundu. 18 yaş altı yaş grubunda hantavirüs IgG pozitifliği saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Yaş gruplarına göre hantavirüs IgG antikor pozitif ve negatifliği

	Hantavirüs IgG negatif	Hantavirüs IgG pozitif	TOPLAM
18 yaş altı	24 (%9,2)	0 (%0)	24 (%8,8)
18-40 yaş	62 (%23,8)	3 (%23,1)	65 (%23,8)
41-64 yaş	92 (%35,4)	4 (%30,8)	96 (%35,2)
65 yaş ve üzeri	82 (%31,5)	6 (%46,2)	88 (%32,2)
TOPLAM	260 (%100)	13 (%100)	273 (%100)

Pozitif 13 hasta örneğinin 7'si (%53,8) kadın, 6'sı (%46,2) erkek hastalara aittir. Negatif 260 örneğin ise 129'u (%49,6) kadın 131'i (%50,4) erkek hastalara ait örneklerdir. Pozitif ve negatif hastalar arasında cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,766). (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Antikor testi için pozitif/negatif sonuçların cinsiyetlere göre dağılımı

	Hantavirüs IgG negatif	Hantavirüs IgG pozitif	TOPLAM
Kadın	129 (%49,6)	7 (%53,8)	136
Erkek	131 (%50,4)	6 (%46,2)	137
TOPLAM	260 (%100)	13 (%100)	273 (%100)

5. TARTIŞMA

Bunyavirales takımı Hantaviridae ailesi içinde yer alan bir RNA virüsü olan hantavirüsler dünya çapında yaygınlık göstermektedirler. İnsanlarda enfeksiyona yol açabilen hantavirüsler insanlara rezervuarları olan kemirgenler aracılığıyla bulaşmaktadır. Bu kemiriciler ve dolayısıyla hantavirüsler dünya çapında görülmektedirler. Öncelikli olarak böbrekleri hedef alan Eski Dünya hantavirüsleri Avrasya bölgesinde insanlarda Renal Sendromlu Kanamalı Ateş etkenidirler. Öncelikli olarak akciğerleri hedef alan Yeni Dünya hantavirüsleri ise Amerika bölgesine insanlarda Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu tablosuna neden olmaktadır. 1950'lerdeki Kore Savaşında Kore kanamalı ateşi olarak bilinen enfeksiyonun görülmesi hantavirüslerin daha fazla dikkat çekmesini sağlamış ve 1978 yılında Lee ve arkadaşları tarafından hantavirüsler ilk kez izole edilmiştir (Brocato ve Hooper, 2019; Lee ve ark., 2014). Sonrasında farklı hantavirüs serotipleri izole edilmeye devam etmiştir ve 1993 yılında HKPS etkeni olan SNV keşfedilmiştir (Brummer-Korvenkontio ve ark., 1980; Avsic-Zupanc ve ark., 1992; Gligic ve ark., 1992; López ve ark., 1996).

PUUV enfeksiyonlarında %1'den az, DOBV ve HTNV enfeksiyonlarında %10-15 oranlarında mortalite RSKA tablolarında görülmekteyken, HKPS'de mortalite oranları %40'lara ulaşabilmektedir (Koehler ve ark., 2022). Dünyada her yıl 60.000 ile 100.000 arası RSKA vakası bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2010).

Hantavirüs enfeksiyonları Türkiye'de de görülmektedir. Şubat 2009'da Zonguldak ve Bartın illerinde etkenin çoğunlukla PUUV olduğu belirlenen bir hantavirüs salgını gerçekleşmiştir (Ertek ve Buzgan, 2009; Çelebi, 2010). Bu salgından önce ve sonra yapılan serolojik çalışmalarla da ülkemizdeki hantavirüs varlığı ortaya konulmuştur (Kavukçu ve ark., 1997; Gozalan ve ark., 2013).

Bu tez çalışmasında İç Anadolu Bölgesi'nde yer alan Konya ilindeki hastalarda hantavirüse karşı gelişen IgG serotipindeki antikor varlığını kırsal ve kentsel alanları ayrı ayrı irdeleyerek; hastalığın sıklığı ve dağılım dinamiklerine yönelik bölgesel ilk ve ulusal düzeyde yol gösterici, verileri elde etmeyi amaçladık.

136 kent, 137 kırsal bölgeden toplam 273 hastadan elde edilen örneklerin dahil edildiği araştırmamızda 13 (%4,8) hastada hantavirüs IgG antikor pozitifliği saptadık. Konya ilinde insanlarda hantavirüs antikor tespiti ile ilgili ilk kez gerçekleştirilen bu çalışma ile bölgedeki insanlarda hantavirüs enfeksiyonlarının varlığı ilk kez ortaya konmuştur.

1997 yılında Ege Bölgesi'nde akut/kronik nefropatili hasta ve nefropatisi olmayan kontrol grubu ile gerçekleştirilen toplam 231 hastanın dahil edildiği araştırmada IFA yöntemi ile %4,3 oranında hantavirüs IgG antikor pozitifliği saptanmıştır. Hantavirüs IgG pozitiflik oranı nefropatili olgularda %7,3; nefropatisi olmayan kontrol grubunda %2,6 saptanmıştır ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Kavukçu ve ark., 1997).

Giresun ilinde yapılan bir araştırmada ELISA yöntemi ile 626 numunede 65 numune Hantavirüs IgG antikorları açısından pozitif bulunmuştur (%10,4). (Gozalan ve ark., 2013). Çalışmamızın verilerine göre daha yüksek olan bu yüzde, bölgeler arası farkı ortaya koyması açısından değerlidir. Nitekim ülkemizde hantavirüs salgını açısından en fazla verinin ve riskin ortaya konulduğu bölge Karadeniz Bölgesi'dir.

2012 yılında yayınlanan bir makalede İç Anadolu Bölgesi'nde yer alan Ankara ve Kırıkkale illerinde 125 hasta ile yapılan bir çalışmada hantavirüse karşı gelişen IgM ve IgG tipinde antikorlar araştırılmış ancak hiçbir numunede seropozitiflik raporlanmamıştır. Bu bölgeden vaka bildirim ve hastalarda hantavirüs bulaşı ile ilgili daha önce de bildirim olmaması, hastalığın sıklığı ve bu sonuç açısından şaşırtıcı bir durum olarak değerlendirilmemiştir (Cesur ve ark., 2012). Aynı bölgede yer alan Konya ilinde çalışmamızın sonucu olarak 13 hastada antikor tespiti yapılmıştır. İç Anadolu bölgesi açısından dikkat çekici olan sonucumuz, viral enfeksiyonların yıllar içinde farklı bölgeleri içine alacak yayılımı veya Konya ili özelinde bir kümelenmenin göstergesi olabilir. Bu nedenle serolojik çalışmaların belli zaman dilimlerinde bölgesel ve ulusal bazda tekrarlanması faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim 2013 yılında Ankara ilinin Kazan ilçesinden DOBV serotipinin yol açtığı vaka bildirim bu dinamik değerlendirme süreci için bir uyarı niteliğindedir (Aysegül Ulu-Kılıç ve ark., 2013).

Ülkemizde bugüne kadar PUUV serotipi ve DOBV serotipi ile gelişen hantavirüs enfeksiyonları bildirilmiştir (Oncul ve ark., 2011; Özkan ve ark., 2013).

Özellikle ülkemizde görülme sıklığı daha olası olan türler hedeflenerek seçtiğimiz ve araştırmamızda kullandığımız ticari ELISA kiti, hantavirüs serotiplerinden DOBV, HTNV ve PUUV'a karşı gelişen IgG tipi antikorları saptayabilmektedir.

Çalışmamızda 13 pozitif numunenin 6 tanesi kadın hastalara, 7 tanesi ise erkek hastalara aitti ve kadın/erkek cinsiyetlerinde pozitiflik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,766$). Kuzey İsveç'te yapılan bir çalışmada 1538 numunede PUUV IgG

antikorları araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlarda cinsiyetler arasında PUUV enfeksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Ahlm ve ark.; 1994).

Filipinler'de HTNV serotipine karşı gelişen IgG tipi antikörlerin araştırıldığı bir çalışmada yine benzer şekilde kadın ve erkek hastalar arasında hantavirüs seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir (Quelapio ve ark., 2000). Tüm bu verilerin yanı sıra hantavirüs enfeksiyonları için erkek/kadın oranının 2.6/1 olarak belirtildiği yayınlar literatürde yer almaktadır ve erkek cinsiyetin hantavirüs enfeksiyonları açısından açık bir risk olduğu da belirtilmektedir (Makary ve ark., 2010; Vial ve ark., 2023). Çalışma evreni içerisinde yer alan toplumda, erkek ve kadınların toplumsal rolleri, kırsal kesim faaliyetlerinde ve barınma koşullarında yaşanan kültürel farklılıkların; etkene maruz kalma sıklığı üzerindeki etkileri bu oran üzerinde belirleyici olabilir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada hantavirüs IgG antikörlerini pozitif saptadığımız 13 hastanın 6'sının (%46,2) kırsal bölgede, 7'sinin (%53,8) ise kentte yaşadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuca göre hantavirüs antikör pozitifliği sıklığı ile kent veya kırsal bölgede yaşamının arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,766$). Benzer şekilde Filipinler'de gerçekleştirilen bir serolojik çalışmada da kentsel ve kırsal bölgelerdeki hantavirüs IgG antikör sıklığı arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Quelapio ve ark., 2000). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ise kırsal bölgede hantavirüs IgG seroprevalansı kentsel bölgede yaşayanlara göre 3.5 kat fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Gimaque ve ark., 2012). 2005 yılında Almanya'da hantavirüs vakalarında bir artış tespit edilmiş ve bu vakaların sıklıkla büyük şehirlerden olduğu bildirilmiştir. Normalde kırsal alanda yaşamının hantavirüslerle enfekte olmak açısından daha yüksek risk oluşturmasına rağmen kentsel alanların daha yüksek risk teşkil ettiği sonuçlar da gözlenebilmektedir (Abu Sin ve ark., 2007).

Çalışmamızda kentsel bölgede kırsal bölgelere göre daha fazla pozitif numunenin saptanmasının ve kent ile kırsal bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasının çeşitli sebepleri olabilir. Yaş ilerledikçe artan pozitiflik oranı hayatın herhangi bir dönemindeki maruziyetin biriktirdiği doğal bir artış olarak yorumlanırsa, çalışmamızda yer alan bireylerin geçmiş yıllardaki kırsal yaşam öyküsünün de potansiyel etkisi göz ardı edilemez. Araştırmamızda geçmiş yıllara dönük olarak, bireylerin yaşam alanına ait bilgilerin yer almaması nedeniyle kesin bir yargıya varmak mümkün değildir. Mesleki riskler, endemik bölgelere seyahatler, kamp yapmak, ormanlık alanlarda piknik yapmak veya ormanlık alanlarda gezintiye çıkmak gibi faaliyetlere giren kent insanları rutin yaşamsal alanlarının dışında etkene

maruz kalmış da olabilir. Bu durum kentsel yaşamda kemirgenlerle ilgili riskin hafife alınması yönünde yanıltıcı bir duruma da asla yol açmamalı, elde ettiğimiz verilerin de ışığında hem kentsel bölgeler hem de kırsal bölgelerde gerekli önlemler alınmalıdır.

Araştırmamızda hantavirüs IgG pozitif ve negatif numunelere sahip bireyler arasında yaş farkını ortaya koyacak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Brezilya’da 198 hasta üzerinden gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmada benzer şekilde hantavirüs IgG pozitifliği ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir (Vieirave ark., 2016). Türkiye’de 2009 yılında gerçekleşen ilk hantavirüs salgını sırasında kayıt edilen, laboratuvar testleri ile konfirme edilmiş 26 hantavirüs enfeksiyonu geçiren hasta ile hantavirus IgM ve IgG negatif, asemptomatik ancak salgın bölgesinde yaşayan 24 kişiden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı bir çalışmada yaş ile hantavirüs enfeksiyonu arasında istatistiksel bir ilişki bulunmamıştır (Çelebi ve ark., 2019).

Hantavirüs IgG varlığını yaş gruplarına göre incelediğimizde yaş grubu arttıkça hantavirüs IgG pozitiflik yüzdesinin artış gösterdiğini belirledik. 18 yaş altı, 18-40 yaş arası, 41-64 yaş arası ve 65 yaş üzeri hasta gruplarında hantavirüs IgG pozitiflikleri sırasıyla %0, %23,1, %30,8 ve %46,2 olarak belirlendi. PUUV IgG antikorlarının araştırıldığı farklı bir çalışmada seropozitifliğin 55-64 yaş grubunda 25-34 yaş grubuna göre 4.4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (Ahlm ve ark., 1994). Etken ile temasın gerçekleşebileceği sürenin yaş ile artması sonucu IgG antikorlarının tespit edildiği serolojik çalışmalarda pozitifliklerin ileri yaş gruplarında daha yüksek olması beklenir bir durumdur.

Hantavirüs taşıyıcısı olan çeşitli kemirgenler ülkemizde bulunmaktadır ve ülkemizde çok sayıda insanda hantavirüs enfeksiyonları tespit edilmiştir (Demirsoy, 2006; Polat ve ark., 2018; Polat ve ark., 2019).

Etkene maruziyetin bir göstergesi olarak; 2012 yılında İç Anadolu Bölgesi’nde ve seropozitifliğin elde edilmediği (Cesur ve ark., 2012) araştırmanın ardından aynı bölgenin yakın coğrafyasındaki farklı bir ilinde yaptığımız araştırmamız %4,8 oranında dikkat çekici bir oran ortaya çıkarmıştır. Bu durum net biçimde Konya ilinde ve İç Anadolu bölgesinde hantavirüs enfeksiyonunun görülebileceğini ortaya koymuştur. Ülkemizde daha çok Karadeniz Bölgesi’nde tespit edilen hantavirüs enfeksiyonlarının İç Anadolu Bölgesi’nde de görülebileceğine ciddi biçimde dikkat çekecek sonuçlarımızın; bu bölgede hantavirüs enfeksiyonlarına karşı farkındalığı arttıracaklarını, olası vakaların tespitinin artmasına öncülük olabileceğini ve ülkemiz açısından da Hantavirus enfeksiyonları için ulusal düzeyde yeni bir perspektif kazandıracağını düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hantavirüs enfeksiyonuna dair tespit ettiğimiz serolojik veriler nedeniyle, Konya ili ve çevre illerde renal fonksiyonlarda bozulma ile seyreden kanamalı ateş hastalarında veya sebebi tespit edilemeyen ani renal fonksiyonlarda bozulma tespit edilen hastalarda hantavirüs enfeksiyonu şüphesi akla gelmelidir. Bu hastalar kemirgen teması açısından sorgulanmalı ve bu hastalardan gerekli görüldüğü takdirde hantavirüs enfeksiyonu açısından laboratuvar testleri istenmelidir.

Çalışmamızda hantavirüs IgG antikor sıklığını kent ve kırsal popülasyon bazlı gerçekleştirdik ancak kent ve kırsal bölgelerde seropozitivite açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu durum daha çok kırsal bölgelerde görüldüğü bilinen hantavirüslerin kentsel yaşamda da görülebileceğini hatırlatmıştır. Kentsel bölgelerde de kırsal bölgelerde de kemirgen popülasyonunun bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle hantavirüs enfeksiyonlarını önlemek adına insan yaşamının olduğu her yerde kemirgenlerle temasın en aza indirilmesine yönelik önlemlerin yaşama geçirilmesi faydalı olacaktır.

Ülkemizde hantavirüs enfeksiyonlarının güncel durumunu ortaya koymak adına daha geniş çaplı, çok merkezli seroprevalans çalışmaları yapılmasına ihtiyaç vardır. İnsan çalışmalarına ek olarak hantavirüslerin rezervuarı olan kemirgenlerde de geniş çaplı serolojik çalışmalar yapılması ülkemizdeki hantavirüs enfeksiyon riskini ortaya koymak açısından faydalı olabilecektir. Bu çalışmalar hantavirüs enfeksiyonu sıklığını daha iyi gözler önüne koyacaktır ve enfeksiyonla mücadelede yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Abu Sin M**, Stark K, van Treeck U, Dieckmann H, Uphoff H, Hautmann W, et al. Risk factors for hantavirus infection in Germany, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(9):1364-1366. doi:10.3201/eid1309.070552
- Acuña R**, Cifuentes-Muñoz N, Márquez CL, Bulling M, Klingström J, Mancini R, et al. Hantavirus Gn and Gc glycoproteins self-assemble into virus-like particles. *J Virol.* 2014;88(4):2344-2348. doi:10.1128/JVI.03118-13
- Ahlm C**, Linderholm M, Juto P, Stegmayr B, Settergren B. Prevalence of serum IgG antibodies to Puumala virus (haemorrhagic fever with renal syndrome) in northern Sweden. *Epidemiol Infect.* 1994;113(1):129-136. doi:10.1017/s0950268800051542
- Akram SM**, Mangat R, Huang B. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 25, 2023.
- Alonso DO**, Iglesias A, Coelho R, Periolo N, Bruno A, Córdoba MT, et al. Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of hantavirus pulmonary syndrome: 9 years of surveillance in Argentina. *J Med Virol.* 2019;91(7):1173-1181. doi:10.1002/jmv.25446
- Altındış M**. *Temel, klinik ve tanısal tıbbi viroloji*. Ankara: Nobel; 2018.
- Altındış M**. *Tıbbi mikrobiyoloji laboratuvar kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 129-141.
- Altun DU**, Öktem MA, Ünal B. *Hantavirus enfeksiyonları ve önlenmesi*. TAF Prev Med Bull. 2011;10(3):373-378.
- Angulo J**, Martínez-Valdebenito C, Marco C, Galeno H, Villagra E, Vera L, et al. Serum levels of interleukin-6 are linked to the severity of the disease caused by Andes Virus. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(7):e0005757. Published 2017 Jul 14. doi:10.1371/journal.pntd.0005757
- Avšič-Županc T**, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;21S:e6-e16. doi:10.1111/1469-0691.12291
- Avsic-Zupanc T**, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol.* 1992;38(2):132-137. doi:10.1002/jmv.1890380211
- Aydın E**, Türkmen Türker N, Şahin AM. A Case of Mild Encephalitis / Encephalopathy with a Reversible Splenic Lesion (MERS) Caused by Hantavirus. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2022;11:17
- Ayşegül Ulu-Kılıç**, Dilek Çağlayık- Yağcı, Gülay Dede, Ediz Tütüncü, Yavuz Uyar, İrfan Şencan. "Ankara İli Kazan İlçesi kırsal bölgesinden bir hantavirüs enfeksiyonu olgusu". *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, (2013)
- Baek S**, Shin D, Lee H, Lee S, Kim H, Shin K, et al. Reversible splenic lesion of the corpus callosum in hemorrhagic fever with renal failure syndrome. *J Korean Med Sci*, 2010; 25: 1244-6.
- Bellomo C**, Alonso D, Coelho R, Iglesias A, Periolo N, Martínez VP. A newborn infected by Andes virus suggests novel routes of hantavirus transmission: a case report. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(1):130-131. doi:10.1016/j.cmi.2019.09.012
- Bharadwaj M**, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2000;182(1):43-48. doi:10.1086/315657
- Bi Z**, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(1):3-23. Published 2008 Feb 1. doi:10.3855/jidc.317

- Botten, J.,** Mirowsky, K., Kusewitt, D., Bharadwaj, M. Experimental infection model for Sin Nombre hantavirus in the deer Mouse (*Peromyscus maniculatus*). *PNAS*, 2000; 97(19): 10578-10583.
- Brocato RL,** Hooper JW. Progress on the prevention and treatment of hantavirus disease. *Viruses*. 2019; 11(7):610. <https://doi.org/10.3390/v11070610>
- Brummer-Korvenkontio M,** Vaheri A, Hovi T, von Bonsdorff CH, Vuorimies J, Manni T, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis*. 1980;141(2):131-134. doi:10.1093/infdis/141.2.131
- Butler JC,** Peters CJ. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1994;19(3), 387–395. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.3.387>
- Campos GM,** Borges AA, Badra SJ, **Figueiredo GG, Moro de Souza RL, Lázaro Moreli M,** et al. Síndrome pulmonar e cardiovascular por hantavírus: aspectos clínicos de uma doença emergente no sudeste brasileiro [Pulmonary and cardiovascular syndrome due to hantavirus: clinical aspects of an emerging disease in southeastern Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(3):282-289. doi:10.1590/s0037-86822009000300009
- Cerar D,** Zupanc TA, Jereb M, Strle F. Case report: Severe neurological manifestation of dobrava hantavirus infection. *J Med Virol*, 2007;79(12):1841-3.
- Cesur S,** Ünverdi S, Çiftçi A, Akay H, Kaya C, Irmak H, et al. “Ankara ve Kırıkkale İllerindeki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirus Seroprevalansının Araştırılması”. *Klinik Dergisi*, 2012; 25(3): 103-6.
- Chandy S,** Abraham S, Sridharan G. Hantaviruses: an emerging public health threat in India? A review. *J Biosci*. 2008;33(4):495-504. doi:10.1007/s12038-008-0068-x
- Chang B,** Crowley M, Campen M, Koster F. Hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(2):193-200. doi:10.1055/s-2007-976491
- Che L,** Wang Z, Du N, Li L, Zhao Y, Zhang K, et al. Evaluation of serum ferritin, procalcitonin, and c-reactive protein for the prediction of severity and mortality in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Front Microbiol*. 2022;13:865233. Published 2022 May 23. doi:10.3389/fmicb.2022.865233
- Chen H,** Li Y, Zhang P, Wang Y. A case report of empty sella syndrome secondary to Hantaan virus infection and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(14):e19734. doi:10.1097/MD.00000000000019734
- Chen XP,** Xiong HR, Zhu N, Chen QZ, Wang H, Zhong CJ, et al. Lack of association between integrin $\alpha_v\beta_3$ gene polymorphisms and hemorrhagic fever with renal syndrome in Han Chinese from Hubei, China. *Virol Sin*. 2017;32(1):73-79. doi:10.1007/s12250-016-3888-0
- Cho HW,** Howard CR. Antibody responses in humans to an inactivated hantavirus vaccine (Hantavax). *Vaccine*. 1999;17(20-21):2569-2575. doi:10.1016/s0264-410x(99)00057-2
- Choi Y,** Kwon YC, Kim SI, Park JM, Lee KH, Ahn BY. A hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome requires gC1qR/p32 for efficient cell binding and infection [published correction appears in *Virology*. 2009 Feb 5;384(1):253]. *Virology*. 2008;381(2):178-183. doi:10.1016/j.virol.2008.08.035
- Clement J,** van Ranst M. Hantavirus infecties in België. [Hantavirus infections in Belgium]. *Verh K Acad Geneeskd Belg*. 1999;61(6):701-719.
- Connolly-Andersen AM,** Sundberg E, Ahlm C, Hultdin J, Baudin M, Larsson J, et al. Increased thrombopoiesis and platelet activation in hantavirus-infected patients. *J Infect Dis*. 2015;212(7):1061-1069. doi:10.1093/infdis/jiv161

- Çakır D**, Çelebi S, Korukluoğlu G, Bozdemir Ş, Çetin B, Hacımustafaoğlu M. “Hantavirüse bağlı renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş”. *ANKEM Dergisi*. 2012; 26(4): 198 - 202.
- Çelebi G**, Öztoprak N, Öktem İMA, Heyman P, Lundkvist Å, Wahlström M, et al. Dynamics of Puumala hantavirus outbreak in Black Sea Region, Turkey. *Zoonoses Public Health*. 2019;66(7):783-797. doi:10.1111/zph.12625
- Çelebi G**, Pişkin N, Öktem MA, İrkörücü O, Külekçi Uğur A, Öztoprak N, Ertek M, Gözalan A, Korukluoğlu G, Türkyılmaz B, Yılmaz Ö, Bodur H, Baruönu F, Ayma Y, Demir F, Külah E, Dursak A, Tekin Ş, Aköz A. *Bir salgının anatomisi. 14. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Bildiri Kitabı*, s.163. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, 25-29 Mart 2009.
- Çelebi G**. “Hantavirus enfeksiyonları”. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2010;23(3): 40-4.
- Çelebi G**. “Hantavirus İnfeksiyonları”. *Klinik Journal/Klinik Dergisi*. 2011.
- Çetin S**, Şahin AM. “COVID-19 Pandemisi Sırasında Saptanan Bir Hantavirüs İnfeksiyonu Olgusu”. *Klinik Dergisi*. 2021; 34(2): 141-3.
- Demirsoy A**, ed. *Rodents of Türkiye: Türkiye Kemiricileri*. Ankara: Meteksan, 2006: 1-111.
- Desai TR**, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. *J Surg Res*. 2002;104(2):118-123. doi:10.1006/jsre.2002.6415
- Dobly A**, Cochez C, Goossens E, De Bosschere H, Hansen P, Roels S, et al. Sero-epidemiological study of the presence of hantaviruses in domestic dogs and cats from Belgium. *Res Vet Sci*. 2012;92(2):221-224. doi:10.1016/j.rvsc.2011.02.003
- Elisaf M**, Stefanaki S, Repanti M, Korakis H, Tsianos E, Siamopoulos KC. Liver involvement in hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(1):33-37. doi:10.1097/00004836-199307000-00010
- Engler O**, Klingstrom J, Aliyev E, Niederhauser C, Fontana S, Strasser M, et al. Seroprevalence of hantavirus infections in Switzerland in 2009: difficulties in determining prevalence in a country with low endemicity. *Euro Surveill*. 2013;18(50):20660. Published 2013 Dec 12. doi:10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20660
- Erdem E**, Topal C. “Hantavirüs Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Akut Böbrek Yetmezliği: Olgu Sunumu”. *Fırat Tıp Dergisi*. 2015; 20(3): 171 - 174.
- Ertek M**, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveill*. 2009 May 21;14(20):19214. doi: 10.2807/ese.14.20.19214-en. PMID: 19460288.
- Escutenaire S**, Pastoret PP, Sjölander KB, Heyman P, Brochier B, Lundkvist A. Evidence of Puumala Hantavirus infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Belgium. *Vet Rec*. 2000;147(13):365-366. doi:10.1136/vr.147.13.365
- Escutenaire S**, Pastoret PP. Hantavirus infections. *Rev Sci Tech*. 2000;19(1):64-78. doi:10.20506/rst.19.1.1209
- Forbes KM**, Sironen T, Plyusnin A. Hantavirus maintenance and transmission in reservoir host populations. *Curr Opin Virol*. 2018;28:1-6. doi:10.1016/j.coviro.2017.09.003
- Fulhorst CF**, Bowen MD. Hantaviruses. Ed: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. *Manual of Clinical Microbiology Vol. 2 9th Ed*. pp. 1501- 1510, ASM Press, Washington DC, USA, 2007.
- Garrido JL**, Prescott J, Calvo M, Bravo F, Alvarez R, Salas A, et al. Two recombinant human monoclonal antibodies that protect against lethal Andes hantavirus infection in vivo [published correction appears in *Sci Transl Med*. 2019 Jan 16;11(475):]. *Sci Transl Med*. 2018;10(468):eaat6420. doi:10.1126/scitranslmed.aat6420

- Gimaque JB**, Bastos Mde S, Braga WS, Oliveira CM, Castilho Mda C, Figueiredo RM, et al. Serological evidence of hantavirus infection in rural and urban regions in the state of Amazonas, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(1):135-137. doi:10.1590/s0074-02762012000100019
- Glass GE**, Childs JE, Korch GW, LeDuc JW. Association of intraspecific wounding with hantaviral infection in wild rats (*Rattus norvegicus*). *Epidemiol Infect.* 1988;101(2):459-472. doi:10.1017/s0950268800054418
- Gligic A**, Dimkovic N, Xiao SY, Buckle GJ, Jovanovic D, Velimirovic D, et al. Belgrade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Infect Dis.* 1992;166(1):113-120. doi:10.1093/infdis/166.1.113
- Goldsmith CS**, Elliott LH, Peters CJ, Zaki SR. Ultrastructural characteristics of Sin Nombre virus, causative agent of hantavirus pulmonary syndrome. *Archives of virology,* 1995;140, 2107-2122.
- Gowen BB**, Wong MH, Jung KH, Sanders AB, Mendenhall M, Bailey KW, et al. In vitro and in vivo activities of T-705 against arenavirus and bunyavirus infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3168-3176. doi:10.1128/AAC.00356-07
- Gozalan A**, Kalaycioglu H, Uyar Y, Sevindi DF, Turkyilmaz B, Çakir V, Cindemir C, Unal B, Yağçi-Çağlayık D, Korukluoglu G, Ertek M, Heyman P, Lundkvist Å. Human puumala and dobrava hantavirus infections in the Black Sea region of Turkey: a cross-sectional study. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2013 Feb;13(2):111-8. doi: 10.1089/vbz.2011.0939. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23289396; PMCID: PMC3564479.
- Gracia F**, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, Pascale JM, et al. Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung.* 2010;188(5):387-391. doi:10.1007/s00408-010-9245-4
- Guo J**, Guo X, Wang Y, Tian F, Luo W, Zou Y. Cytokine response to Hantaan virus infection in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Med Virol.* 2017;89(7):1139-1145. doi:10.1002/jmv.24752
- Gupta S**, Braun M, Tischler ND, Stoltz M, Sundström KB, Björkström NK, et al. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathog.* 2013;9(3):e1003272. doi:10.1371/journal.ppat.1003272
- Hardestam J**, Simon M, Hedlund KO, Vaheri A, Klingström J, Lundkvist A. Ex vivo stability of the rodent-borne Hantaan virus in comparison to that of arthropod-borne members of the Bunyaviridae family. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(8):2547-2551. doi:10.1128/AEM.02869-06
- Hart CA**, Bennett M. Hantavirus infections: epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.* 1999;1(14):1229-1237. doi:10.1016/s1286-4579(99)00238-5
- Hautala N**, Partanen T, Kubin AM, Kauma H, Hautala T. Central nervous system and ocular manifestations in Puumala hantavirus infection. *Viruses.* 2021;13(6):1040. Published 2021 May 31. doi:10.3390/v13061040
- Hautala T**, Mähönen SM, Sironen T, Hautala N, Pääkkö E, Karttunen A, et al. Central nervous system-related symptoms and findings are common in acute Puumala hantavirus infection. *Ann Med.* 2010;42(5):344-351. doi:10.3109/07853890.2010.480979
- Hayrapetyan H**, Tran T, Tellez-Corrales E, Madiraju C. Enzyme-linked immunosorbent assay: types and applications. *Methods Mol Biol.* 2023;2612:1-17. doi:10.1007/978-1-0716-2903-1_1
- Haznedaroğlu T**, Doğancı L, Gün H, Lee HW. Investigation of hantavirus seroprevalance in Turkish soldiers by high density particle agglutination method. 26th Congress of Turkish Microbiology Society Abstract Book: p21, 1994, Antalya, Turkey.
- Hepojoki J**, Vaheri A, Strandin T. The fundamental role of endothelial cells in hantavirus pathogenesis. *Front Microbiol.* 2014;5:727. Published 2014 Dec 22. doi:10.3389/fmicb.2014.00727

- Heyman P**, Korukluoğlu G, Gözalan A, Uyar Y, Cochez C, Lundkvist A. Bridging continents; hantaviruses of Europe and Asia Minor. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011; 68(1): 41 - 48.
- Heyman P**, Plyusnina A, Berny P, Cochez C, Artois M, Zizi M, et al. Seoul hantavirus in Europe: first demonstration of the virus genome in wild *Rattus norvegicus* captured in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23(9):711-717. doi:10.1007/s10096-004-1196-3
- Hjelle B**, Jenison S, Martinez NT, Herring B, Herring B, Quan S, Polito A, et al. Rapid and specific detection of sin nombre virus antibodies in patients with hantavirus pulmonary syndrome by a strip immunoblot assay suitable for field diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997; 35(3): 600-608.
- Hjelle B**. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections [Internet] 2020.
- Hofmann J**, Führer A, Bolz M, Waldschläger-Terpe J, Meier M, Lüdders D, et al. Hantavirus infections by Puumala or Dobrava-Belgrade virus in pregnant women. *J Clin Virol*. 2012;55(3):266-269. doi:10.1016/j.jcv.2012.07.011
- Holsomback TS**, Van Nice CJ, Clark RN, McIntyre NE, Abuzeineh AA, Salazar-Bravo J. Socio-ecology of the marsh rice rat (*Oryzomys palustris*) and the spatio-temporal distribution of Bayou virus in coastal Texas. *Geospat Health*. 2013;7(2):289-298. doi:10.4081/gh.2013.87
- Hopkins RO**, Larson-Lohr V, Weaver LK, Bigler ED. Neuropsychological impairments following hantavirus pulmonary syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*. 1998;4(2):190-196. doi:10.1017/s1355617798001908
- Houck MA**, Qin H, Roberts HR. Hantavirus transmission: potential role of ectoparasites. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2001;1(1):75-79. doi:10.1089/153036601750137723
- Howard MJ**, Doyle TJ, Koster FT, Zaki SR, Khan AS, Petersen EA, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1538-1544. doi:10.1086/313513
- Huggins JW**, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, LeDuc JW, Zheng ZM, Meegan JM, Wang QN. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous Ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164: 1119-1127
- Hujakka H**, Koistinen V, Kuronen I, Eerikäinen P, Parviainen M, Lundkvist A. et al. Diagnostic rapid tests for acute hantavirus infections: specific tests for Hantaan, Dobrava and Puumala viruses versus a hantavirus combination test. *J Virol Methods*. 2003;108(1):117-122. doi:10.1016/s0166-0934(02)00282-3
- Jangra RK**, Herbert AS, Li R, Jae LT, Kleinfelter LM, Slough MM, et al. Protocadherin-1 is essential for cell entry by New World hantaviruses. *Nature*. 2018;563(7732):559-563. doi:10.1038/s41586-018-0702-1
- Jereb M**, Lunaček NK, Kotar T, Saksida A, Petrovec M, Avšič-Županc T. Procalcitonin in hantavirus infections. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(4):287-291. doi:10.3109/00365513.2011.560675
- Jiang H**, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic fever with renal syndrome: pathogenesis and clinical picture [published correction appears in *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Dec 08;6:178]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:1. Published 2016 Feb 3. doi:10.3389/fcimb.2016.00001
- Jiang H**, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin*. 2017;32(1):32-43. doi:10.1007/s12250-016-3899-x
- Jonsson CB**, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):412-441. doi:10.1128/CMR.00062-09
- Jonsson CB**, Hooper J, Mertz G. Treatment of hantavirus pulmonary syndrome. *Antiviral Res*. 2008;78(1):162-169. doi:10.1016/j.antiviral.2007.10.012

- Kabwe E**, Davidyuk Y, Shamsutdinov A, Garanina E, Martynova E, Kitaeva K, Malisheni M, Isaeva G, Savitskaya T, Urbanowicz RA, Morzunov S, Katongo C, Rizvanov A, Khaiboullina S. Orthohantaviruses, emerging zoonotic pathogens. *Pathogens*. 2020; 9(9):775. <https://doi.org/10.3390/pathogens9090775>
- Kallio-Kokko H**, Vapalahti O, Lundkvist A, Vaheri A. Evaluation of Puumala virus IgG and IgM enzyme immunoassays based on recombinant baculovirus-expressed nucleocapsid protein for early nephropathia epidemica diagnosis. *Clin Diagn Virol*. 1998;10(1):83-90. doi:10.1016/s0928-0197(97)10019-8
- Karakök T**, Demirci N, Cesur S, Bulut C, Ataman Hatipoğlu Ç, Kınıklı S, Demiröz AP. Kemirgen temas öyküsü olmayan bir olguda hantavirus hemorajik ateş renal sendrom. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(3): 141-145.
- Karataş A**. *Türkiye'deki Kemirici (Mammalia: Rodentia) Türleri. Hantavirus Sempozyumu Bildiri Kitabı*, s. 7-18. Hantavirus Sempozyumu, Ankara, 29 Mart 2010.
- Kariwa H**, Fujiki M, Yoshimatsu K, Arikawa J, Takashima I, Hashimoto N. Urine-associated horizontal transmission of Seoul virus among rats. *Arch Virol*. 1998;143(2):365-374. doi:10.1007/s007050050292
- Kavukçu S**, Türkmen M, Salman Ş, Soylu A, Çamsan T. "Ege bölgesinde hantavirüs ile ilişkili nefropati riski nedir?" *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 3-4: 131-5.
- Kaya S**, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı-Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Hantavirus infection: Two case reports from a province in the Eastern Blacksea Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(3): 479-87.
- Kayabaş A**, Akgün AO, Atilla A, Güzel M, Erenler AK, Kefeli Gürses G. Panhypopituitarism following hemorrhagic fever with renal syndrome due to hantavirus. *Journal of Emergency Medicine Case Reports*. 2015; 6(2): 23-25.
- Khaiboullina SF**, Martynova EV, Khamidullina ZL, Lapteva EV, Nikolaeva IV, Anokhin VV, et al. Upregulation of IFN- γ and IL-12 is associated with a milder form of hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(12):2149-2156. doi:10.1007/s10096-014-2176-x
- Kim YS**, Ahn C, Han JS, Kim S, Lee JS, Lee PW. Hemorrhagic fever with renal syndrome caused by the Seoul virus. *Nephron*. 1995;71(4):419-427. doi:10.1159/000188762
- Klempa B**. Hantaviruses and climate change. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(6):518-523. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02848.x
- Koehler FC**, Di Cristanziano V, Späth MR, Hoyer-Allo KJR, Wanken M, Müller RU, et al. The kidney in hantavirus infection-epidemiology, virology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Clin Kidney J*. 2022;15(7):1231-1252. Published 2022 Jan 29. doi:10.1093/ckj/sfac008
- Korukluoğlu G**. *Hantavirus. Hantavirus Sempozyumu Bildiri Kitabı*, s. 29-33. Hantavirus Sempozyumu, Ankara, 29 Mart 2010.
- Korva M**, Saksida A, Kunilo S, Vidan Jeras B, Avsic-Zupanc T. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in Slovenian patients. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011; 18: 1435-1440.
- Kostakoglu U**, Yılmaz G, Volkan S, Sökel SK, Kaya S, Köksal I. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection. *J Microbiol Infect Dis* 2012; 2(4): 155-9.
- Kostakoğlu U**. *Hantavirüs enfeksiyonlarının kliniği. Hantavirus Sempozyumu Bildiri Kitabı*, s. 59-62. Hantavirus Sempozyumu, Ankara, 29 Mart 2010.

- Krautkrämer E**, Zeier M, Plyusnin A. Hantavirus infection: an emerging infectious disease causing acute renal failure. *Kidney Int.* 2013;83(1):23-27. doi:10.1038/ki.2012.360
- Krautkrämer E**, Zeier M. Hantavirus causing hemorrhagic fever with renal syndrome enters from the apical surface and requires decay-accelerating factor (DAF/CD55). *J Virol.* 2008;82(9):4257-4264. doi:10.1128/JVI.02210-07
- Krug C**, Rigaud E, Siby-Diakite D, Bénézet L, Papadopoulos P, de Valk H, et al. Seroprevalence of Hantavirus in Forestry Workers, Northern France, 2019-2020. *Viruses.* 2023;15(2):338. Published 2023 Jan 25. doi:10.3390/v15020338
- Kruger DH**, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses--globally emerging pathogens. *J Clin Virol.* 2015;64:128-136. doi:10.1016/j.jcv.2014.08.033
- Krüger DH**, Ulrich R, Lundkvist A A. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect.* 2001;3(13):1129-1144. doi:10.1016/s1286-4579(01)01474-5
- Kuenzli AB**, Marschall J, Schefold JC, Schafer M, Engler OB, Ackermann-Gäumann R, et al. Hantavirus cardiopulmonary syndrome due to imported Andes hantavirus infection in Switzerland: a multidisciplinary challenge, two cases and a literature review. *Clin Infect Dis.* 2018;67(11):1788-1795. doi:10.1093/cid/ciy443
- Kuhn JH**, Schmaljohn CS. A brief history of bunyaviral family *hantaviridae*. *Diseases.* 2023;11(1):38. Published 2023 Feb 28. doi:10.3390/diseases11010038
- Kurt T**, Sahin H, Cevval ZK, Gok Oguz E, Kayhan S, Ayli MD. A rare case of acute acalculous cholecystitis secondary to hantavirus infection with renal syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2022;123(10):716-718. doi:10.4149/BLL_2022_114
- Laakkonen J**, Kallio-Kokko H, Oktem MA, Blasdell K, Plyusnina A, Niemimaa J, Karataş A, Plyusnin A, Vaheri A, Henttonen H. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis.* 2006 Jul;42(3):672-6. doi: 10.7589/0090-3558-42.3.672. PMID: 17092901.
- Latus J**, Schwab M, Tacconelli E, Pieper FM, Wegener D, Dippon J, et al. Clinical course and long-term outcome of hantavirus-associated nephropathia epidemica, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):76-83. doi:10.3201/eid2101.140861
- Lebecque O**, Dupont M. Puumala hantavirus: an imaging review. *Acta Radiol.* 2020;61(8):1072-1079. doi:10.1177/0284185119889564
- Lee HW**, Lee PW, Johnson KM. (2004). Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. 1978. *The Journal of infectious diseases.* 2004;190(9), 1711–1721. <https://doi.org/10.1093/infdis/190.9.1711>
- Lee HW**, Vaheri A, Schmaljohn CS. Discovery of hantaviruses and of the Hantavirus genus: personal and historical perspectives of the Presidents of the International Society of Hantaviruses. *Virus Res.* 2014;187:2-5. doi:10.1016/j.virusres.2013.12.019
- Lee HW**. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Rev Infect Dis.* 1989;11 Suppl 4:S864-S876.
- Lee PW**, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Yanagihara R. Serotypic classification of hantaviruses by indirect immunofluorescent antibody and plaque reduction neutralization tests. *J Clin Microbiol.* 1985;22:940-944.
- Li Z**, Zeng H, Wang Y, Zhang Y, Cheng L, Zhang F, et al. The assessment of Hantaan virus-specific antibody responses after the immunization program for hemorrhagic fever with renal syndrome in northwest China. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):802-807. doi:10.1080/21645515.2016.1253645
- Linderholm M**, Elgh F. Clinical characteristics of hantavirus infections on the Eurasian continent. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2001;256:135-151. doi:10.1007/978-3-642-56753-7_8

- Llah ST**, Mir S, Sharif S, Khan S, Mir MA. Hantavirus induced cardiopulmonary syndrome: a public health concern. *J Med Virol*. 2018;90(6):1003-1009. doi:10.1002/jmv.25054
- López N**, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. Genetic identification of a new hantavirus causing severe pulmonary syndrome in Argentina. *Virology*. 1996;220(1):223-226. doi:10.1006/viro.1996.0305
- Lundkvist A**, Vapalahti O, Henttonen H, Vaheri A, Plyusnin A. Hantavirus infections among mammalogists studied by focus reduction neutralisation test. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19(10):802-803. doi:10.1007/s100960000372
- Ma Y-Q**, Qin J, Plow EF. Platelet integrin alpha(IIb)beta(3): activation mechanisms. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Sep 22];5(7):1345– 52
- Macneil A**, Nichol ST, Spiropoulou CF. Hantavirus pulmonary syndrome. *Virus Res*. 2011;162(1-2):138-147. doi:10.1016/j.virusres.2011.09.017
- Makary P**, Kanerva M, Ollgren J, Virtanen MJ, Vapalahti O, Lyytikäinen O. Disease burden of Puumala virus infections, 1995-2008. *Epidemiol Infect*. 2010;138(10):1484-1492. doi:10.1017/S0950268810000087
- Mäkelä S**, Jaatinen P, Miettinen M, Salmi J, Ala-Houhala I, Huhtala H, et al. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010; 29: 705–713
- Mäkelä S**, Mustonen J, Ala-Houhala I, Hurme M, Koivisto AM, Vaheri A, et al. Urinary excretion of interleukin-6 correlates with proteinuria in acute Puumala hantavirus-induced nephritis. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):809-816. doi:10.1053/j.ajkd.2003.12.044
- Malinin OV**, Platonov AE. Insufficient efficacy and safety of intravenous ribavirin in treatment of haemorrhagic fever with renal syndrome caused by Puumala virus. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(7):514-520. doi:10.1080/23744235.2017.1293841
- Manigold T**, Mori A, Graumann R, Llop E, Simon V, Ferrés M, et al. Highly differentiated, resting gn-specific memory CD8+ T cells persist years after infection by andes hantavirus. *PLoS Pathog*. 2010;6(2):e1000779. Published 2010 Feb 19. doi:10.1371/journal.ppat.1000779
- Manigold T**, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly*. 2014;144:w13937. Published 2014 Mar 20. doi:10.4414/sm.w.2014.13937
- Martinez VP**, Padula PJ. Induction of protective immunity in a syrian hamster model against a cytopathogenic strain of Andes virus. *Cell*. 2012;95:87–95
- Martinez-Valdebenito C**, Calvo M, Vial C, Mansilla R, Marco C, Palma RE, et al. Person-to-Person Household and Nosocomial Transmission of Andes Hantavirus, Southern Chile, 2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(10):1637-1644. doi:10.3201/eid2010.140353.
- Matthys A**, Dehoorne J, Dendooven A, Schelstraete P, Prytuła A. Favorable course of leptospirosis and hantavirus-induced acute tubulointerstitial nephritis under corticosteroid treatment [published online ahead of print, 2023 Apr 10]. *Pediatr Nephrol*. 2023;10.1007/s00467-023-05942-w. doi:10.1007/s00467-023-05942-w
- Meier K**, Thorkelsson SR, Quemin ERJ, Rosenthal M. Hantavirus replication cycle-an updated structural virology perspective. [published correction appears in *Viruses*. 2023 Jan 18;15(2):]. *Viruses*. 2021;13(8):1561. Published 2021 Aug 6. doi:10.3390/v13081561
- Mertz GJ**, Hjelle B, Crowley M, Iwamoto G, Tomicic V, Vial PA. Diagnosis and treatment of new world hantavirus infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(5):437-442. doi:10.1097/01.qco.0000244048.38758.1f

- Mertz GJ**, Hjelle BL, Bryan RT. Hantavirus infection. *Dis Mon.* 1998;44(3):85-138. doi:10.1016/s0011-5029(98)90001-3
- Mertz GJ**, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1307-1313. doi:10.1086/425007
- Mir S**. Hantavirus Induced Kidney Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:795340. Published 2022 Jan 18. doi:10.3389/fmed.2021.795340
- Mittler E**, Dieterle ME, Kleinfelter LM, Slough MM, Chandran K, Jangra RK. Hantavirus entry: perspectives and recent advances. *Adv Virus Res.* 2019;104:185-224. doi:10.1016/bs.aivir.2019.07.002
- Mustonen J**, Vaehri A, Pörsti I, Mäkelä S. Long-term consequences of Puumala hantavirus infection. *Viruses.* 2022;14(3):598. Published 2022 Mar 14. doi:10.3390/v14030598
- Muyangwa M**, Martynova EV, Khaiboullina SF, Morzunov SP, Rizvanov AA. Hantaviral proteins: structure, functions, and role in hantavirus infection. *Front Microbiol.* 2015;6:1326. Published 2015 Nov 27. doi:10.3389/fmicb.2015.01326
- Niklasson B**, Jonsson M, Widegren I, Persson K, LeDuc J. A study of nephropathia epidemica among military personnel in Sweden. *Res Virol.* 1992;143(3):211-214. doi:10.1016/s0923-2516(06)80106-8
- Noack D**, Goeijenbier M, Reusken CBEM, Koopmans MPG, Rockx BHG. Orthohantavirus pathogenesis and cell tropism. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:399. Published 2020 Aug 4. doi:10.3389/fcimb.2020.00399
- Noh JY**, Jung J, Song JW. Hemorrhagic fever with renal syndrome [published correction appears in *Infect Chemother.* 2020 Jun;52(2):305-306]. *Infect Chemother.* 2019;51(4):405-413. doi:10.3947/ic.2019.51.4.405
- Okay G**. Hantavirus Infection in Turkey. *J Microbil Infect Dis.* 2014; 4(5): 50-53.
- Oktem MA**, Ozkul A, Uyar Y. Seroprevalence of hantavirus infections among the rodent populations in Bartın, Turkey. The book of 12th Rodents et Spatium The International Conference on Rodent Biology, p.128. 12th Rodents et Spatium The International Conference on Rodent Biology, Zonguldak, Turkey, 19-23 July 2010.
- Okumura M**, Yoshimatsu K, Kumperasart S, Nakamura I, Nakamura I, Ogino M, Taruishi M, et al. Development of serological assays for Thottapalayam virus, an insectivore-borne hantavirus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2007; 14(2): 173-181.
- Oncul O**, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, et al. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):303-304. doi:10.3201/eid1702.100663
- Outinen TK**, Mäkelä S, Pörsti I, Vaehri A, Mustonen J. Severity biomarkers in Puumala hantavirus infection. *Viruses.* 2021;14(1):45. Published 2021 Dec 28. doi:10.3390/v14010045
- Outinen TK**, Mantula P, Laine OK, Pörsti I, Vaehri A, Mäkelä SM, et al. Haematuria is a marker for the severity of acute kidney injury but does not associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus infection. *Infect Dis (Lond).* 2017;49(11-12):840-846. doi:10.1080/23744235.2017.1358461
- Öktem MA**. “Hantavirüs ve kene ile bulaşan ensefalitvirüsü enfeksiyonları”. *Ankem Dergisi*, 2009; 23:245-8.
- Öktem MA**. *Hantavirüs enfeksiyonlarında laboratuvar tanı. Hantavirus Sempozyumu Bildiri Kitabı*, s. 45-46. Hantavirus Sempozyumu, Ankara, 29 Mart 2010.
- Öncül A**, Koçulu S, Yağcı-Yağcılık D, Uyar Y. “Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu”. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi.* 2011; 68(4): 209 - 214.

- Öngörü P**, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, Bodur H. “Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: iki olgu sunumu”. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011; 68(1): 35 - 39.
- Özkan O**, Gürsu M, Öztürk S, Tükek T, Yıldız E, Velioglu Atöztürk E. “Hantavirüs infeksiyonları ve böbrek tutulumu: olgu sunumu ve güncelleme”. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 2013; 22(1): 129 - 132.
- Paakkala A**, Mustonen J, Viander M, Huhtala H, Pasternack A. Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Clin Nephrol*. 2000;53(6):424-431.
- Perez RD**, Gorbonova EE, Mackow ER. Novel infection of pericytes by Andes virus enhances endothelial cell permeability. *Virus Res*. 2021;306:198584. doi:10.1016/j.virusres.2021.198584
- Pettersson RF**, Von Bonsdorff CH. Bunyaviridae. *Perspectives in Medical Virology*. 1987; (Vol. 3, pp. 147-157). Elsevier.
- Pinto Junior VL**, Hamidad AM, Albuquerque Filho Dde O, dos Santos VM. Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: a review of epidemiological and clinical aspects. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(2):137-142. Published 2014 Feb 13. doi:10.3855/jidc.3254
- Polat C**, Ergünay K, Irmak S, Erdin M, Brinkmann A, Çetintaş O, et al. A novel genetic lineage of Tula orthohantavirus in Altai voles (*Microtus obscurus*) from Turkey. *Infect Genet Evol*. 2019;67:150-158. doi:10.1016/j.meegid.2018.11.015
- Polat C**, Karataş A, Sözen M, Matur F, Abacıoğlu H, Öktem MA. *Yabani kemiricilerde Eski Dünya hantavirus IgG antikorlarının saptanması için ELISA ve immüno blot yöntemlerinin optimizasyonu [Optimization of ELISA and immunoblot methods for the detection of IgG antibodies against old world hantaviruses in wild rodents]*. *Mikrobiyol Bul*. 2016;50(2):245-255. doi:10.5578/mb.23161
- Polat C**, Sironen T, Plyusnina A, Karatas A, Sozen M, Matur F, et al. Dobrava hantavirus variants found in Apodemus flavicollis mice in Kırklareli Province, Turkey. *J Med Virol*. 2018;90(5):810-818. doi:10.1002/jmv.25036
- Quelapio ID**, Villa L, Clarin SM, Bacosa M, Tupasi TE. Seroepidemiology of Hantavirus in the Philippines. *Int J Infect Dis*. 2000;4(2):104-107. doi:10.1016/s1201-9712(00)90103-6
- Raadsen M**, Du Toit J, Langerak T, van Bussel B, van Gorp E, Goeijenbier M. Thrombocytopenia in virus infections. *J Clin Med*. 2021;10(4):877. Published 2021 Feb 20. doi:10.3390/jcm10040877
- Raboni SM**, Rubio G, DE Borba L, Zeferino A, Skraba I, Goldenberg S, et al. Clinical survey of hantavirus in southern Brazil and the development of specific molecular diagnosis tools. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;72(6):800-804.
- Radcliffe C**. The tragedy of names. *Yale J Biol Med*. 2021;94(2):375-378. Published 2021 Jun 30.
- Rasche FM**, Uhel B, Krüger DH, Karges W, Czock D, Hampl W, et al. Thrombocytopenia and acute renal failure in Puumala hantavirus infections. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1420-1425. doi:10.3201/eid1008.031069
- Rupasinghe S**, Bowattage S, Herath L, Rajaratnam A. Two atypical cases of hantavirus infection: experience from a tertiary care unit in Sri Lanka. *Case Rep Infect Dis*. 2021;2021:5555613. Published 2021 Apr 21. doi:10.1155/2021/5555613
- Rusnak JM**, Byrne WR, Chung KN, Gibbs PH, Kim TT, Boudreau EF, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea [published correction appears in *Antiviral Res*. 2009 Jul;83(1):99-100]. *Antiviral Res*. 2009;81(1):68-76. doi:10.1016/j.antiviral.2008.09.007

- Sabino-Santos G Jr**, Maia FG, Vieira TM, Muylaert RL, Lima SM, Gonçalves CB, et al. Evidence of hantavirus infection among bats in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;93(2):404-406. doi:10.4269/ajtmh.15-0032
- Safronetz D**, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral efficacy of favipiravir against two prominent etiological agents of hantavirus pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(10):4673-4680. doi:10.1128/AAC.00886-13
- Sane J**, Laine O, Mäkelä S, Paakkala A, Jarva H, Mustonen J, et al. Complement activation in Puumala hantavirus infection correlates with disease severity. *Ann Med.* 2012;44(5):468-475. doi:10.3109/07853890.2011.573500
- Schmaljohn C**, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis.* 1997;3(2):95-104. doi:10.3201/eid0302.970202
- Schmaljohn C**. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine.* 2009;27(Suppl 4):61-64.
- Schönrich G**, Raftery MJ. Dendritic cells (DCs) as “fire accelerants” of hantaviral pathogenesis. *Viruses.* 2019;11(9):849. Published 2019 Sep 13. doi:10.3390/v11090849
- Schönrich G**, Rang A, Lütke N, Raftery MJ, Charbonnel N, Ulrich RG. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev.* 2008;225:163-189. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00694.
- Schwab S**, Lissmann S, Schäfer N, Isaak A, Klingmüller D, Attenberger U, et al. When polyuria does not stop: a case report on an unusual complication of hantavirus infection. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):713. Published 2020 Sep 29. doi:10.1186/s12879-020-05429-1
- Sehgal A**, Mehta S, Sahay K, Martynova E, Rizvanov A, Baranwal M, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Asia: history, pathogenesis, diagnosis, treatment, and prevention. *Viruses.* 2023;15(2):561. Published 2023 Feb 18. doi:10.3390/v15020561
- Simpson SQ**, Spikes L, Patel S, Faruqi I. Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(1): 159-73
- Sjölander KB**, Lundkvist A. Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses. *J Virol Methods.* 1999;80(2):137-143. doi:10.1016/s0166-0934(99)00037-3
- Song JW**, Baek LJ, Schmaljohn CS, Yanagihara R. Thottapalayam virus, a prototype shrewborne hantavirus. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):980-985. doi:10.3201/eid1307.070031
- Sünbül M**, Yılmaz H, Çetinkaya H, Uyar Y, Çağlayık D, Bostancı F, Leblebicioğlu H. Two cases of hantavirus infection in crimean-Congo haemorrhagic fever endemic region. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases.* 2012; 2(3): 117 - 120.
- Tabatabaei MS**, Ahmed M. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Methods Mol Biol.* 2022;2508:115-134. doi:10.1007/978-1-0716-2376-3_10
- Talamonti L**, Padula PJ, Canteli MS, Posner F, Marczeski FP, Weller C. Hantavirus pulmonary syndrome: encephalitis caused by virus Andes. *J Neurovirol.* 2011;17(2):189-192. doi:10.1007/s13365-010-0011-4
- Tariq M**, Kim DM. Hemorrhagic fever with renal syndrome: literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infect Chemother.* 2022;54(1):1-19. doi:10.3947/ic.2021.0148
- Taylor SL**, Wahl-Jensen V, Copeland AM, Jahrling PB, Schmaljohn CS. Endothelial cell permeability during hantavirus infection involves factor XII-dependent increased activation of the kallikrein-kinin system. *PLoS Pathog.* 2013;9(7):e1003470. doi:10.1371/journal.ppat.1003470

- Terajima M**, Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA. Immunopathogenesis of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome: do CB8+ T cells trigger capillary leakage in viral hemorrhagic fevers? *Immunology Letters*. 2007; 113: 117–120.
- Tsergouli K**, Papa A. Immune response in Dobrava-Belgrade virus infections. *Arch Virol*. 2016;161(12):3413-3420. doi:10.1007/s00705-016-3039-9
- Us AD**. *Temel immünoloji ve seroloji*. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016. p. 154-158.
- Us AD**. *Temel immünoloji ve seroloji*. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016. p. 135,136.
- Uyar Y**. *Hantavirus enfeksiyonu laboratuvar tanısında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı deneyimleri*. Hantavirus Sempozyumu Bildiri Kitabı, s. 51-56. Hantavirus Sempozyumu, Ankara, 29 Mart 2010.
- Ünal N**, Engin M, Temizkan R, Kılıçaslan Ö. “Çocuklarda Nadir Akut Böbrek Yetmezliği ve Trombositopeni Nedeni: Hantavirüs Enfeksiyonu Olgusu”. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2018; 12(4): 156 - 159.
- Vaheri A**, Henttonen H, Mustonen J. Hantavirus research in Finland: highlights and perspectives. *Viruses*. 2021;13(8):1452. Published 2021 Jul 26. doi:10.3390/v13081452
- Vaheri A**, Smura T, Vauhkonen H, Hepojoki J, Sironen T, Strandin T, et al. Puumala hantavirus infections show extensive variation in clinical outcome. *Viruses*. 2023;15(3):805. Published 2023 Mar 22. doi:10.3390/v15030805
- Vaheri A**, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(8):539-550. doi:10.1038/nrmicro3066
- Vaheri A**, Strandin T, Jääskeläinen AJ, Vapalahti O, Jarva H, Lokki ML, et al. Pathophysiology of a severe case of Puumala hantavirus infection successfully treated with bradykinin receptor antagonist icatibant. *Antiviral Res*. 2014;111:23-25. doi:10.1016/j.antiviral.2014.08.007
- Van Epps HL**, Terajima M, Mustonen J, Arstila TP, Corey EA, Vaheri A, et al. Long-lived memory T lymphocyte responses after hantavirus infection. *J Exp Med*. 2002;196(5):579-588. doi:10.1084/jem.20011255
- Van Loock F**, Thomas I, Clement J, Ghoo S, Colson P. A case-control study after a hantavirus infection outbreak in the south of Belgium: who is at risk?. *Clin Infect Dis*. 1999;28(4):834-839. doi:10.1086/515196
- Vapalahti K**, Paunio M, Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Vapalahti O. Puumala virus infections in Finland: increased occupational risk for farmers. *Am J Epidemiol*. 1999;149(12):1142-1151. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009769
- Vapalahti O**, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(10):653-661. doi:10.1016/s1473-3099(03)00774-6
- Vial PA**, Ferrés M, Vial C, Klingström J, Ahlm C, López R, et al. Hantavirus in humans: a review of clinical aspects and management. [published online ahead of print, 2023 Apr 24]. *Lancet Infect Dis*. 2023;S1473-3099(23)00128-7. doi:10.1016/S1473-3099(23)00128-7
- Vial PA**, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, et al. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther*. 2015;20(4):377-386. doi:10.3851/IMP2875
- Vial PA**, Valdivieso F, Ferrer M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2013 Oct [cited 2013 Oct 13];57(7):943–51.

- Vieira CJ**, Silva DJ, Barreto ES, Siqueira CE, Costa VG, Lourenço FJ, et al. Serological evidence of hantavirus infection in an urban area in Mato Grosso State, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49(3):348-350. doi:10.1590/0037-8682-0026-2016
- Vilibic-Cavlek T**, Barbic L, Stevanovic V, Savic V, Mrzljak A, Bogdanic M, et al. Comparison of indirect immunofluorescence and western blot method in the diagnosis of hantavirus infections. *World J Methodol.* 2021;11(6):294-301. Published 2021 Nov 20. doi:10.5662/wjm.v11.i6.294
- Wang M**, Wang J, Wang T, Li J, Hui L, Ha X. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections. *PLoS One.* 2013;8(1):e53236. doi:10.1371/journal.pone.0053236
- Weiss S**, Sudi LE, Dūx A, Mangu CD, Ntinginya NE, Shirima GM, et al. Kiwira virus, a newfound hantavirus discovered in free-tailed bats (Molossidae) in East and Central Africa. *Viruses.* 2022;14(11):2368. Published 2022 Oct 27. doi:10.3390/v14112368
- Wernly JA**, Dietl CA, Tabe CE, Pett SB, Crandall C, Milligan K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with Hantavirus cardiopulmonary syndrome refractory to medical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(6):1334-1340. doi:10.1016/j.ejcts.2011.01.089
- Xu F**, Yang Z, Wang L, Lee YL, Yang CC, Xiao SY, et al. Morphological characterization of hantavirus HV114 by electron microscopy. *Intervirology.* 2007;50(3), 166-172.
- Yao L**, Kang Z, Liu Y, Song F, Zhang X, Cao X, et al. Seoul virus in rats (*Rattus norvegicus*), Hyesan, North Korea, 2009-2011. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(11):1895-1896. doi:10.3201/eid1911.130207
- Yee J**, Wortman IA, Nofchissey RA, Goade D, Bennett SG, Webb JP, et al. Rapid and simple method for screening wild rodents for antibodies to Sin Nombre hantavirus. *J Wildl Dis.* 2003;39(2):271-277. doi:10.7589/0090-3558-39.2.271
- Yi Y**, Park H, Jung J. Effectiveness of inactivated hantavirus vaccine on the disease severity of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Res Clin Pract.* 2018;37(4):366-372. doi:10.23876/j.krcp.18.0044
- Young JC**, Mills JN, Enria DA, Dolan NE, Khan AS, Ksiazek TG. New World hantaviruses. *Br Med Bull.* 1998;54(3):659-673. doi:10.1093/oxfordjournals.bmb.a011718
- Zeitl PS**, Butler JC, Cheek JE, Samuel MC, Childs JE, Shands LA, et al. A case-control study of hantavirus pulmonary syndrome during an outbreak in the southwestern United States. *J Infect Dis.* 1995;171(4):864-870. doi:10.1093/infdis/171.4.864
- Zhang YZ**, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(8):1195-1203. doi:10.3201/eid1608.090470
- Zöller L**, Faulde M, Meisel H, Ruh B, Kimmig P, Schelling U, et al. Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(4):305-313. doi:10.1007/BF02116523.